

Aus der Klinik für Gastroenterologie und Endokrinologie
Direktor: Prof. Dr. med. T. M. Gress
des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg

Wachstumsverhalten neuroendokriner Tumoren als Prognosefaktor

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin
dem Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von
Tina Badihian aus Isfahan/Iran

Marburg 2007

Angenommen vom Fachbereich Medizin
der Philipps-Universität Marburg am 08.02.2007

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs

Dekan: Prof. Dr. med. B. Maisch
Referent: Prof. Dr. med. R. Arnold
Coreferent: Prof. Dr. med. H. Bertalanffy

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung	1
1.1.	Einführung in die Thematik neuroendokriner Tumoren des Gastrointestinaltraktes	1
1.2.	Geschichtlicher Überblick	1
1.3.	Nomenklatur	4
1.4.	Klassifikation	5
1.5.	Histopathologie	8
1.6.	Epidemiologie	11
1.7.	Klinik und Diagnostik der neuroendokrinen Tumoren des Gastrointestinaltraktes	13
1.8.	Therapie	17
2.	Ziel der vorliegenden Arbeit	19
3.	Literaturgestützter Überblick über den natürlichen Verlauf, Überlebensraten und wichtige Prognosefaktoren bei neuroendokrinen Tumoren	21
3.1.	Allgemeine Prognosefaktoren	21
3.2.	Prognosefaktoren in Abhängigkeit von der Lokalisation	26
3.2.1.	Neuroendokrine Pankreastumore	26
3.2.2.	Neuroendokrine Tumoren des Magens	31
3.2.3.	Neuroendokrine Tumoren des Dünndarms	34
3.2.4.	Neuroendokrine Tumoren des Colons	39
3.2.5.	Neuroendokrine Tumoren des Rektums	40
3.2.6.	Neuroendokrine Tumoren der Appendix	42
4.	Eigene Befunde und Untersuchungen	45
4.1.	Patienten	45
4.2.	Radiologische Bildgebung	46
4.3.	WHO-Response-Kriterien und Definition von Wachstumsgruppen .	46
4.3.	Ki67	49
4.4.	Statistische Methoden	49
5.	Ergebnisse	50
5.1.	Beschreibung des Patientenkollektivs	50
5.2.	Tumordiagnose, Tumorlokalisierung und Metastasierungsmuster in Abhängigkeit vom Alter und Geschlecht der Patienten	53
5.3.	Tumorentität, -lokalisierung und Klassifikation in Abhängigkeit von der Wachstumsgruppe	56
5.4.	Histologische Klassifikation der Primär- und Referenzläsion in Abhängigkeit von der Wachstumsgruppe	62
5.5.	Überlebenszeitanalysen	63
5.5.1.	Lebensalter zum Ende des Untersuchungszeitraums	63
5.5.2.	Überlebenszeit nach Diagnosestellung des Primärtumors	64
5.5.3.	Überlebenszeit nach Diagnosestellung des neuroendokrinen Tumors in Abhängigkeit vom Geschlecht	65

5.5.4.	Überlebenszeit nach Diagnosestellung des neuroendokrinen Tumors in Abhängigkeit von der Altersklasse der Patienten	66
5.5.5.	Überlebenszeit nach Diagnosestellung des neuroendokrinen Tumors in Abhängigkeit von der Wachstumsgruppe	67
5.5.6.	Überlebenszeit nach Diagnosestellung des neuroendokrinen Tumors in Abhängigkeit von der Tumordiagnose	68
5.5.7.	Überlebenszeit nach Diagnosestellung des neuroendokrinen Tumors in Abhängigkeit von der Tumorlokalisation	69
5.5.8.	Überlebenszeit nach Diagnosestellung des neuroendokrinen Tumors in Abhängigkeit von der histologischen Klassifikation	70
5.5.9.	Überlebenszeit nach Diagnosestellung des neuroendokrinen Tumors in Abhängigkeit von der Zahl der zu diesem Zeitpunkt bestehenden Fernmetastasen	71
5.6.	Ki67	72
5.6.1.	Ki67 in Abhängigkeit von der Wachstumsgruppe	73
5.6.2.	Zusammenhänge des KI67-Index mit ausgewählten Parametern	73
5.6.3.	Korrelation des KI67 mit der Überlebenszeit nach Tumordiagnose	75
5.6.4.	Überleben nach Tumordiagnose in Abhängigkeit vom KI67	76
5.7.	Hazard-Ratio (Risk-Ratio) in Abhängigkeit von Wachstumsgruppe und KI67	77
6.	Diskussion	79
6.1.	Epidemiologische Aspekte	79
6.2.	Funktionell aktive versus funktionell inaktiven neuroendokrinen Tumoren	80
6.2.1.	Epidemiologische Aspekte funktionell aktiver versus inaktiver Tumoren	80
6.2.2.	Klinik und Symptomatik	81
6.3.	Tumorlokalisation	82
6.3.1.	Tumorlokalisation im Literaturvergleich	82
6.3.2.	Alters- und Geschlechtsabhängigkeit der Tumorlokalisation	82
6.4.	Metastasen	84
6.5.	Überlebenszeit	85
6.5.1.	Alters- und Geschlechtsabhängigkeit der Überlebenszeit	85
6.5.2.	Funktionelle Aktivität/Nichtaktivität und Überlebenszeit	86
6.5.3.	Tumorlokalisation und Überlebenszeit	86
6.5.4.	Lebermetastasen und Überlebenszeit	87
6.6.	Wachstumsgeschwindigkeit	89
6.6.1.	Einflussfaktoren auf die Wachstumsgeschwindigkeit	89
6.6.2.	Wachstumsgeschwindigkeit und Überlebenszeit	91
6.7.	KI67	92
6.8.	Fazit	93
7.	Zusammenfassung	94
8.	Literaturverzeichnis	96

1. Einleitung

1.1. Einführung in die Thematik neuroendokriner Tumoren des Gastrointestinaltraktes

Neuroendokrine Tumoren stellen eine sehr heterogene Gruppe von Neoplasien dar, die von einer gemeinsamen Precursorzellpopulation ausgehen. Betroffen sind endokrine Drüsen wie die Hypophyse, die Nebenschilddrüsen, Schilddrüse, Pankreas sowie endokrine Zellen des Verdauungs- und Respirationstraktes (Kaltsas et al. 2004). Bei diesen Tumoren handelt es sich um eine langsam wachsende Gruppe von Tumoren mit sehr unterschiedlichen biologischen und klinischen Charakteristika (Modlin et al. 2003).

Gastroenteropankreatische Neubildungen können von jeder der unterschiedlichen Zelltypen des neuroendokrinen Systems ausgehen (Thomasseti et al. 2001). Die Mehrzahl dieser Tumoren produziert und sezerniert eine Vielzahl von Peptidhormonen und Aminen. Viele der betroffenen Patienten zeigen klinische Symptome auf der Basis dieser Hormonproduktion. Diese beinhalten u.a. das sog. „Karzinoidsyndrom“, welches als Folge eines metastasierenden Tumors des unteren Dünndarms durch Flush, Diarrhoe, Bronchokonstriktion und Rechtsherzinsuffizienz gekennzeichnet ist oder funktionell aktive Pankreastumore wie das Insulinom und Gastrinom.

1.2. Geschichtlicher Überblick

Die erstgenannte Beschreibung eines neuroendokrinen Tumors stammt von Langhanns aus dem Jahre 1867. Er kannte noch nicht die endokrine Natur dieser Tumoren. Eine detailliertere Beschreibung stammt aus dem Jahre 1888 von Lubarsch, der im Rahmen einer Obduktion bei zwei Patienten multiple, kleine Tumoren im terminalen Ileum entdeckte. Er wertete diesen Befund aber noch nicht als eigenständiges Krankheitsbild. Zwei Jahre später präsentierte Ranson die früheste Beschreibung eines Patienten mit einem Karzinoidsyndrom bestehend aus Dyspnoe und Diarrhoe, ohne dies auf eine Hormonüberproduktion zu beziehen. Er wertete den Tumor als ein Karzinom des Ileums mit ausgeprägter Lebermetastasierung. Das Karzinoidsyndrom wurde als eigene klinische Entität erst viele Jahre später beschrieben. Oberndorfer (1907) war es, der

diesen „karzinomähnlichen Darmtumor“ als Karzinoid bezeichnete. Dieser Begriff sollte den intermediären Status dieser Tumorentität zwischen benigner Neoplasie und Karzinom veranschaulichen. Die endokrine Natur der Karzinoide war auch Oberndorfer noch nicht bekannt. Entsprechend den Beobachtungen von Oberndorfer wird heute der Karzinoidbegriff auf endokrine Tumoren des Gastrointestinaltraktes, nicht jedoch des Pankreas, beschränkt.

Im Jahre 1928 wies Masson nach, dass Karzinoidzellen von enterochrom-affinen (EC)-Kultschinsky-Zellen an der Basis der Lieberkühn-Krypten abstammen. Dies gelang durch die Darstellung gleicher Argent-Affinität (Fähigkeit zur Aufnahme von Silber-salzen) in den enterochromaffinen Zellen der Lieberkühn'schen Drüsen des Dünndarms und in den Karzinoiden. Feyrter beschrieb 1939 die „hellen Zellen“ im Darm unter Verweis auf ihre typische Granulierung und schloss auf ihren endokrinen Ursprung. Er war der Begründer des Konzepts der diffusen endokrinen Zellen im Gastrointestinaltrakt und bestätigte später die endokrine Natur der Karzinoide (Feyrter 1951).

Die erste Beschreibung eines neuroendokrinen Tumors („Karzinoids“) des Magens stammt aus dem Jahre 1923 von dem Genfer Pathologen Askanazy, der zur Pathogenese der Magenkarzinoide in der Deutschen Medizinischen Wochenschrift eine Ab-handlung veröffentlichte (Askanazy 1923). Ursprünglich wurden diese Neubildungen wie alle anderen neuroendokrinen Tumoren unter dem Sammelbegriff der Karzinoide zusammengefasst, der zunächst nur den serotoninproduzierenden, semimalignen Tumor bezeichnete. Nachdem immunhistochemisch eine Reihe neuroendokriner Hormone in Karzinoidzellen nachgewiesen werden konnten, wurde 1980 der alte Begriff „Karzinoid“ durch den des neuroendokrinen Tumors (NET) ersetzt (Bektas et al. 2002, Creutzfeldt 1996, Wiedenmann et al. 1998).

Dieser Begriff umfasst alle Neoplasien des diffusen, neuroendokrinen Zellsystems einschließlich der endokrinen Tumoren des Pankreas, jedoch nicht die medullären Schilddrüsenkarzinome, die Paragangliome, die kleinzelligen Lungenkarzinome und die Merkel-Zell-Tumoren der Haut (Bektas et al. 2002).

Es dauerte bis zum Jahr 1953, als Lembeck den Zusammenhang zwischen diesem Tumortyp und dem bereits beschriebenen Flush-Syndrom mit Diarrhoen und Dyspnoe durch den Nachweis von Serotonin in Karzinoidzellen herstellen konnte. Erstmals führte Thorson im Jahre 1954 den Begriff „Karzinoidsyndrom“ ein und definierte die-

ses Syndrom als ein Krankheitsbild, das aus Flush, Diarrhoe, Leberfiliae, Ödemen, Bronchokonstruktion und Herzklappenveränderung besteht.

In der Folgezeit häuften sich Publikationen über endokrine Zellverbände im Gastrointestinaltrakt. Es wurde gezeigt, dass sie Aminosäuren in die Zellen aufnehmen können (z.B. Histidin) und in der Lage sind, diese durch Decarboxylierung in biogene Amine mit pharmakologischer Wirkung (Histamin) zu transformieren. Pearse (1969) prägte das APUD-Konzept (Amino-Precursor-Uptake-and-Decarboxylation). Tumoren aus diesen APUD-Zellen werden daher auch als APUDome bezeichnet (Pearse 1974).

Neben den endokrinen Organen wie Hypophyse, Nebenniere oder Schilddrüse findet sich im gesamten Gastrointestinaltrakt ein diffuses System aus endokrinen Zellen, die aufgrund ihrer biochemischen Charakteristika von Pearse (1969) neben weiteren endokrinen Zellen im Pankreas, Gallenwegen, Bronchialsystem und Urogenitaltrakt unter dem Begriff des „APUD-Systems“ zusammengefasst werden. Dieses gastroenteropankreatische Zellsystem bildet das größte endokrine Organ des menschlichen Körpers und besteht aus mindestens 15 endokrinen Zelltypen, dessen Sekretionsprodukte in der Mehrzahl der Fälle bekannt sind. Diese Substanzen können als traditionelle Neurotransmitter, parakrine Regulatoren oder Modulatoren und/oder als echte Hormone wirken. Die Zellpopulation aus dem APUD-Zellsystem ist weitgehend identisch mit dem des diffusen neuroendokrinen Systems. Die erheblichen funktionellen und strukturellen Übereinstimmungen der unterschiedlichen Zellen sowie das Wissen, dass bestimmte neuroendokrine Zellen (z.B. die parafollikulären C-Zellen der Schilddrüse) der Neuralleiste entstammen, führte zunächst zu der Annahme, dass sämtliche neuroendokrinen Zellen ihren Ursprung in der Neuralleiste hätten. Nach heutiger Erkenntnis sind aber die neuroendokrinen Zellen des Gastrointestinaltraktes und der Pankreasinseln wie auch jene des Bronchopulmonaltraktes endodermalen Ursprungs und entwickeln sich aus undifferenzierten Stammzellen (Fontaine und Le Dourain 1974, Marc 1993).

1.3. Nomenklaturen

Es besteht eine verwirrende Vielzahl von alternativ verwendeten Bezeichnungen für die im Gastrointestinaltrakt vorkommenden Tumoren. Üblich sind die Termini Karzinoid, endokriner Tumor, neuroendokriner Tumor, neuroendokrines Karzinom, APUDom, gastroenteropankreatischer Tumor und Inselzelltumor (Brüwer et al. 2003). In den letzten Jahren hat sich gezeigt, dass der von Oberndorfer eingeführte Begriff „Karzinoid“ aus mehreren Gründen einer kritischen Prüfung nicht standhält (Klöppel et al. 1996).

- 1) durch die rasante Entwicklung der Immunhistochemie kann die endokrine Natur eines Tumors gesichert werden, der bei alleiniger Anwendung der Routinehistologie als Adenokarzinom fehlinterpretiert worden wäre, aber immunhistologisch neurokrine Eigenschaften aufweist.
- 2) das in der Klinik als Karzinoidsyndrom bezeichnete Krankheitsbild kommt meistens bei Serotonin- und Substanz P-produzierenden EC-Zellkarzinoiden vor. Nicht-EC-Karzinoiden sind aber häufig mit anderen endokrinen Syndromen assoziiert oder sind klinisch unauffällig.
- 3) der von Oberndorfer geprägte Begriff „Karzinoid“ sollte die semimaligne Natur dieser Tumoren in Abgrenzung zu Adenokarzinomen hervorheben. Heute weiß man jedoch, dass die verschiedenen Karzinoidtypen ein unterschiedliches Wachstumsverhalten und damit eine unterschiedliche Prognose aufweisen.

Aus den genannten Überlegungen wurde von einer Gruppe international angesehener Pathologen der Begriff „neuroendokriner Tumor“ bzw. bei Vorliegen einer Metastasierung der Begriff „neuroendokrines Karzinom“ vorgeschlagen (Capella et al. 1995).

Eine Empfehlung hinsichtlich des Terminus „Karzinoid“ lautet, dass der Karzinoidbegriff nur im Zusammenhang mit benignen oder gut differenzierten Tumoren aus dem Bronchialsystem, Thymus, Magen, Dünn- und Dickdarm verwendet werden sollte. Besser ist aber auch hier, von neuroendokrinen Tumoren zu sprechen (Arnold 1997).

Die endokrinen Pankreastumoren werden auch als Inselzelltumoren bezeichnet. Allgemein wird aber dem Terminus „neuroendokriner Pankreastumor“ der Vorzug gegeben. Tumoren, die mit einem hormonellen Syndrom vergesellschaftet sind, welches die

übermäßige Produktion des jeweiligen Hormons verursacht, werden als Gastrinom (Zollinger-Ellison-Syndrom), Insulinom, Glucagonom, etc. bezeichnet.

1.4. Klassifikation

Ein erster Versuch einer Einteilung der neuroendokrinen Tumoren (NET) wurde 1963 von Williams und Sandler vorgenommen. Die Klassifikation erfolgte nach dem embryologischen Ursprung und der anatomischen Lokalisation in Vorder-, Mittel- und Hinterdarm. Dem Vorderdarm wurden Respirationstrakt, Magen, Pankreas, Ösophagus und das Duodenum (Blutversorgungsgebiet des Truncus coeliacus) zugerechnet. Zum Mitteldarm zählen das Jejunum, das Ileum, die Appendix und das rechte Colon (Versorgungsgebiet der A. mesenterica superior). Dem Hinterdarm werden das linke Colon und das Rektum (Versorgungsgebiet der A. mesenterica inferior) zugerechnet. Neuroendokrine Tumorzellen des Vorderdarms enthalten verschiedene Substanzen (Serotonin, Histamin und andere Neuropeptide). Die funktionell aktiven Tumorzellen produzieren u.a. Insulin, Gastrin und Glucagon. Die NETs des Mitteldarms sind etwa zur Hälfte funktionell aktiv und für das Karzinoidsyndrom verantwortlich. Die Hinterdarm-NETs sind dagegen funktionell inaktiv, obwohl ihre Zellen verschiedene hormonelle Substanzen produzieren (Marc 1993).

Die Nützlichkeit der Klassifikation von Williams und Sandler (1963) ist fraglich, da das biologische Verhalten dieser Tumoren (z.B. die histologische Differenzierung, die Hormonproduktion, klinisch-pathologische Profile und Wachstum) die Prognose wesentlich mit beeinflusst, aber keinerlei Korrelation mit der von den Autoren vorgeschlagenen Einteilung zeigt (Klöppel et al. 1996).

Durch die WHO wurde die Einteilung später auf der Grundlage verschiedener histopathologischer Färbeverhalten revidiert. Es wurden drei Gruppen vorgeschlagen: enterochromaffine oder klassische Karzinoide, Gastrinzellkarzinoide und die übrigen, nicht zuzuordnenden neuroendokrinen Tumoren (Klöppel et al. 1996, Klöppel et al. 2004). Aber auch diese WHO-Klassifikation aus dem Jahre 1980 wurde der biologischen Vielfalt der Tumoren nicht gerecht. Zudem gestaltete sich die Kommunikation zwischen Pathologen und Klinikern zunehmend schwierig, da morphologisch die Diagnose

„Karzinoid“ auf alle Tumoren mit neuroendokrinen Merkmalen angewandt, klinisch aber unter einem Karzinoid häufig nur der EC-Zell- bzw. serotoninproduzierende Tumor mit Karzinoidsyndrom verstanden wurde. Auch hatten neuroendokrine Tumoren durch ihre atypische Histologie oft kaum mehr Gemeinsamkeiten mit den typischen Karzinoiden (Klöppel et al. 2004).

Angeregt durch die uneinheitliche Nomenklatur der neuroendokrinen Tumoren und vor allem durch erhebliche Schwierigkeiten, ihr biologisches Verhalten vorauszusagen, wurde 1994 von Capella et al. für diese Tumoren des Gastrointestinaltrakts und auch der Lunge eine Klassifikation vorgeschlagen, die unter Einbeziehung der Lokalisation und verschiedener weiterer Parameter die Tumoren in vier verschiedene Dignitätsgruppen einteilt.

Tab.1: Einteilung der neuroendokrinen Tumoren des Pankreas nach der Capella-Klassifikation (Capella et al. 1995, Solcia et al. 2000)
<i>Benigne:</i> Hormonaktive, gut differenzierte, nicht angioinvasive Tumoren - Insulinome (< 2 cm) - andere ¹⁾ (< 1 cm) hormoninaktive, gut differenzierte, nicht angioinvasive kleine Tumoren (< 2 cm)
<i>Unsichere Dignität:</i> Hormonaktive, gut differenzierte, nicht angioinvasive Tumoren - Insulinome (2-3 cm) - andere ¹⁾ (1-2 cm) hormoninaktive, gut differenzierte, nicht angioinvasive kleine Tumoren (2-3 cm)
<i>Niedrig maligne:</i> Hormonaktive, gut differenzierte Tumoren und/oder Angioinvasion - Insulinome (> 3 cm) - andere ¹⁾ (> 2 cm) hormoninaktive, gut differenzierte große Tumoren (> 3 cm) und/oder Angioinvasion
<i>hochgradig maligne:</i> Hormonaktive oder hormoninaktive, niedrig differenzierte Karzinome intermediärer oder kleinzelliger Struktur.

¹⁾ andere hormonaktive Tumoren: Gastrinome, Vipome, Glukagonome, serotoninproduzierende Tumoren und andere.

²⁾ bei Metastasierung oder größerer Invasion sollten die Tumoren „niedriggradig neuroendokrines Karzinom“ genannt werden.

Diese Klassifikation bezieht in die prognostische Beurteilung auch die Hormonaktivität der Tumoren ein (Solcia et al. 2000). Neben histopathologischen Kriterien wie Tumorgroße, Gefäßinvasion und infiltrativem Wachstum berücksichtigt diese Klassifikation Tumorlokalisation, Metastasierungsverhalten und hormonelle Aktivität mit und ohne klinische Symptomatik.

Durch die rasante Entwicklung der Immunhistochemie konnte eine Reihe von neuroendokrinen Hormonen in Karzinoidzellen nachgewiesen werden, die zwar sezerniert, aber selten klinisch apparent werden. Das war ein Grund für die Empfehlung, den Begriff „Karzinoid“, der ursprünglich nur den serotoninproduzierenden, semimaligen Tumor bezeichnet hat, gegen den des neuroendokrinen Tumors (NET) auszutauschen. Aus diesen Gründen wurde für die WHO-Klassifikation des Jahres 2000 der neutrale und umfassende Begriff des neuroendokrinen Tumors und des neuroendokrinen Karzinoms gewählt (Klöppel et al. 2003, Klöppel et al. 2004, Solcia et al. 2000).

Im Einzelnen wird zwischen dem hochdifferenzierten neuroendokrinen Tumor, mit dem sich ein benignes Verhalten oder eine fragliche Dignität verbindet, dem hochdifferenzierten Karzinom, welcher durch ein niedrigmalignes Verhalten charakterisiert ist, und dem niedrig differenzierten, meist kleinzelligen neuroendokrinen Karzinom, welches eine hohe Malignität aufweist, unterschieden. Die auf dieser Terminologie basierende Klassifikation wird in einem zweiten Schritt nach Lokalisation und Biologie der Tumoren spezifiziert, um auch der Prognose Rechnung zu tragen (Klöppel et al. 2004).

Nach der neuen WHO-Klassifikation spricht man nicht mehr von Inselzelltumoren oder -karzinomen bzw. Karzinoiden, sondern von neuroendokrinen Tumoren oder Karzinomen (NET oder NEK) (Solcia et al. 2000). Danach werden die neuroendokrinen Tumoren des Pankreas und des Gastrointestinaltraktes nach morphologischen, klinischen und funktionellen Gesichtspunkten eingeteilt (Capella et al. 1995, Solcia et al. 2000).

Morphologische Kriterien dieser Klassifikation sind die histologische Differenzierung, Größe, Gefäßinvasion sowie klinisch funktionelle Kriterien und das Vorhandensein eines hormonellen Syndroms, verursacht durch die übermäßige Sekretion eines bestimmten Hormons wie Insulin, Glucagon, usw. (Klöppel et al. 1993).

Auf dieser Basis ist eine Klassifikation möglich, die sowohl für die Morphologie, die Funktion als auch die Prognose von Relevanz ist. Folgende Tabelle gibt die Klassifikation der im Dün- und Dickdarm gelegenen neuroendokrinen Tumoren wieder.

Tab.2: Neuroendokrine Tumoren des Ileum, Zökum, Colon und Rektum (Klöppel et al. 2004)
1. hoch differenzierter neuroendokriner Tumor (Karzinoid) <i>benignes Verhalten:</i> funktionell inaktiv, beschränkt auf Mukosa/Submukosa, nicht angioinvasiv, Größe 1 cm (Dünndarm) oder 2 cm (Colon/Rektum) Gastrinpositiver Tumor (proximales Duodenum). Serotoninpositiver Tumor. Enteroglukagonpositiver Tumor. <i>benignes oder niedrig malignes Verhalten (fragliche Dignität):</i> beschränkt auf Mukosa/Submukosa, angioinvasiv, Größe < 1 cm (Dünndarm) oder < 2 cm (Colon/Rektum). Serotoninpositiver Tumor. Funktionell inaktives enteroglukagonpositiver Tumor.
2. hoch differenziertes neuroendokrines Karzinom (malignes Karzinoid) <i>niedrig malignes Verhalten:</i> Invasion der Lamina muscularis propria und darüber hinaus, oder Metastasen. Funktionell inaktives oder aktives (mit Karzinoidsyndrom) serotoninpositives Karzinom. Funktionell inaktiver enteroglukagonpositives Karzinom.
3. niedrig differenziertes neuroendokrines Karzinom hoch malignes Verhalten

1.5. Histopathologie

Das neuroendokrine Zellsystem besteht aus Nervenzellen und Epithelialzellen. Sie synthetisieren Peptidhormone und biogene Amine. Die epithelialen neuroendokrinen Zellen bilden in einem großen Ausmaß das Parenchym der klassischen endokrinen Drüsen. Dennoch findet man die meisten von ihnen als disseminierte Zellen in der Mukosa des Respirations- und Verdauungstraktes. Neuroendokrine Zellen können in allen soliden Organen, in der Haut und in den mukösen Membranen des Körpers nachgewiesen werden (Öberg et al. 2004).

Die hormonellen Peptide und biogenen Amine werden im endoplasmatischen Retikulum der neuroendokrinen Zellen synthetisiert. Die Nervenzellen des neuroendokrinen Systems unterliegen nur selten einer hyperplastischen und/oder neoplastischen Transformation. Im Gegensatz dazu können epitheliale neuroendokrine Zellen sowohl in den endokrinen Drüsen als auch in den mukösen Membranen hyperplastische, tumorähnliche Knötchen formen und neoplastisches Wachstum zeigen (Öberg et al. 2004).

Neuroendokrine Tumorzellen sind typischerweise kleine Zellen, die regelmäßige, gut berundete Kerne enthalten und die histologisch durch positive Reaktionen auf Silber und neuroendokrine Marker auffallen. Sie beinhalten neurospezifische Enolase, Synaptophysin und Chromogranin (Kulke 2003, van Gompel et al. 2004).

Das Zytoplasma dieser Zellen enthält zahlreiche membrangebundene, neurosekretorische Granula, die eine Vielzahl von Hormonen und biogenen Aminen enthalten. Die Freisetzung dieser Substanzen kann zu systemischen Syndromen führen, die bei den neuroendokrinen Tumoren auftreten (Kulke 2003).

An strukturellen Gesichtspunkten unterscheidet man bei neuroendokrinen Tumoren lobulär-solid, trabekulär, tubulär bis pseudoglandulär, niedrig differenzierte trabekulär, medullär oder faszikulär und gemischte Wachstumsmuster. Bei der histologischen Differenzierung werden gut differenzierte von niedrig bzw. undifferenzierten NETs abgegrenzt. Während gut differenzierte neuroendokrine Zellen einen runden bis ovalen, uniformen Zellkern und ein reich ausgebildetes eosinophiles, fein granuliertes Zytoplasma aufweisen, haben niedrig differenzierte Zellen oft weniger und helleres Zytoplasma, chromatinreichere Kerne, Nekrosen, erhöhte mitotische Aktivität und vermehrte Zelltypen mit zahlreichen großen Nucleoli (Capella et al. 1995, Erickson et al. 1996).

Die histologischen Eigenschaften der gastroenteropankreatisch-neuroendokrinen Tumoren sind in der Regel charakteristisch genug, um eine Identifikation dieser Tumoren zu ermöglichen. Da sie jedoch hinsichtlich ihrer Histogenese, Morphologie und Differenzierung eine heterogene Gruppe darstellen, kann gelegentlich sowohl die Abgrenzung verschiedener neuroendokriner Tumoren untereinander als auch zu anderen, insbesondere undifferenzierten/anaplastischen, nicht-neuroendokrinen Neoplasien Schwierigkeiten bereiten. Um den neuroendokrinen Ursprung von Tumorzellen zu beweisen, stehen konventionelle Versilberungstechniken zur Bestimmung der Agyrophilie nach

Grimelius (1968) und der Argentaaffinität nach Masson-Fontana der Zellen sowie zahlreiche immunhistochemische Methoden zur Verfügung. Als Marker für neuroendokrine Gewebe gelten derzeit die immunhistochemisch eingesetzten zytosolischen Marker wie die neuronenspezifische Enolase (NSE) und Protein G-Produkt 9,5 (PGB 9,5), granuläre Marker wie Chromogranin und small Vesicel assoziierte Marker wie Synaptophysin, Synaptotagmin und Synaptobrevin (Ahnert-Hilger et al. 1993, Bishop et al. 1982, Capella et al. 1995, Lloyd et al. 1984, Wiedenmann et al. 1986).

Diese globalen endokrinen Marker sind aber zur Bestimmung des spezifischen, neuroendokrinen Zelltyps weniger hilfreich. Durch den immunzytochemischen Nachweis der spezifischen, peptidergen oder aminergen Sekretionsprodukte wie Serotonin, Gastrin usw. in Abhängigkeit von der jeweiligen Lokalisation kann eine weitere Eingrenzung erfolgen. Die Elektronenmikroskopie ermöglicht durch die ultrastrukturelle Differenzierung der zellspezifischen, membranbegrenzten, elektronendichten sekretorischen Granula eine noch exaktere Zuordnung zum Tumortyp (Capella et al. 1995, Klöppel et al. 1996).

Zusätzlich konnten vor einiger Zeit zwei Isoformen des ATP-abhängigen, vesikulären Monoamintransporters (VMAT1 und VMAT2) kloniert und pharmakologisch charakterisiert werden. VMAT1 und VMAT2 sind in der Membran der sekretorischen Granula und Vesikel lokalisiert und vermitteln ATP-abhängig über einen H^+ -/Monoamin-Antiport den Transport von Aminen aus dem Zytoplasma in die sekretorischen Vesikel entgegen chemischer und osmotischer Gradienten. Beide Transporter unterscheiden sich hinsichtlich ihrer Gewebsverteilung und Substrataffinität. Während VMAT2 in Neuronen des zentralen und peripheren Nervensystems, ECL-Zellen des Magens und dessen Tumoren nachweisbar ist, exprimieren EC-Zellen des Darmes und EC-Zelltumore insbesondere im Ileum VMAT1. Bei Rektumkarzinoiden fehlen beide Isoformen häufig. Somit könnte sich die VMAT-Expression zu einem hilfreichen Marker in der Klassifizierung neuroendokriner Tumore entwickeln. Außerdem zeigt das synthetische Noradrenalinanalogon MIBG, welches in der Lokalisierung und Behandlung von neuroendokrinen Tumoren Verwendung findet, eine hohe Affinität zu chromaffinen Granula und zu VMAT. Aus diesem Grunde könnte man hypothetisch annehmen, dass die MIBG-Aufnahme in neuroendokrinen Tumoren VMAT-vermittelt ist und dass über die Höhe der VMAT-Expression eventuell die Effizienz der MIBG-Darstellung oder Be-

handlung abgeschätzt werden kann (Ahlman und Nilsson 2001, Erickson et al. 1996, Kölby et al. 1998).

1.6. Epidemiologie

Neuroendokrine Tumoren entwickeln sich zu etwa 67-85% im Gastrointestinaltrakt. 10-25,6% sind im Bronchopulmonalsystem lokalisiert und der Rest verteilt sich auf verschiedene Organe wie Thymus, Larynx, Nieren, Ovar, Prostata und Haut (Klöppel 2003, Godwin 1975, Modlin und Sandor 1997, Modlin et al. 2002).

Zur Inzidenz der endokrinen gastroenteropankreatischen Tumoren liegen unterschiedliche Angaben in der Literatur vor. Abgesehen von der uneinheitlichen Klassifikation und Nomenklatur dieser Tumorgruppe stellen die bis auf wenige Ausnahmen kleinen Fallzahlen mit naturgemäß breiter statistischer Streuung ein Problem der entsprechenden epidemiologischen Studien dar. Außerdem beruht die Häufigkeitsbeschreibung zwangsläufig auf den zufällig oder aufgrund ihrer klinischen Symptomatik manifest gewordenen NETs. Da viele neuroendokrine Tumoren jedoch asymptomatisch bleiben, ist die Angabe der wahren globalen Inzidenz schwierig (Klöppel 2003).

Die folgende Tabelle gibt einen Überblick über die Inzidenzangaben verschiedener Autoren.

Tab.3: Epidemiologie neuroendokriner Tumoren des Gastrointestinaltraktes		
Autor(en)	Häufigkeit	Land
Klöppel (2003)	0,1-0,3% aller Obduktionen	BRD
Tumorzentrum München (1998)	0,4 : 100.000 Einwohner	k.A.
Scherübl et al. (1996)	1-1,5 : 100.000 Einwohner	BRD
Westergaard et al. (1995)	1,1 : 100.000 Einwohner	Dänemark
Newton et al. (1994)	Männer 0,71: 100.000 Einwohner Frauen 0,87 : 100.000 Einwohner	Großbritannien
Crocietti et al. (1997)	0,312 : 100.000 Einwohner	Italien*
Taal und Visser (2004)	1,24-1,34 : 100.000 Einwohner	Niederlande
Quaadvlieg et al. (2001)	Männer 1,8 : 100.000 Einwohner Frauen 1,9 : 100.000 Einwohner	Niederlande
Berge und Linell (1976)	8,4 : 100.000 Einwohner	Schweden
Hemminki und Li (2001)	Männer 2,0 : 100.000 Einwohner Frauen 2,4 : 100.000 Einwohner	Schweden
Levi et al. (2000)	Männer 2,24 : 100.000 Einwohner Frauen 2,65 : 100.000 Einwohner	Schweiz
Kulke (2003)	1-2 : 100.000 Einwohner	USA
Modlin et al. (2003) (SEER-Studie)	Männer: 2,47 : 100.000 Einw. (weiße) 4,18 : 100.000 Einw. (schwarze) Frauen 2,98 : 100.000 Einw. (weiße) 2,58 : 100.000 Einw. (schwarze)	USA

* = es wurden nur im Dünndarm und Kolorektum lokalisierte Tumoren von Patienten der Provinz Florenz erfasst; k.A. = keine Angabe

Bei allen widersprüchlichen Angaben bleibt jedoch klar, dass neuroendokrine Tumoren seltene Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes darstellen, so dass statistisch gesehen jeder niedergelassene Arzt in Deutschland maximal mit zwei betroffenen Patienten konfrontiert wird (Klöppel 2003, Tumorzentrum München 1998).

Auch die wahre Häufigkeitsverteilung der NETs in den verschiedenen Lokalisationen ist nicht genau bekannt. Die Appendix wurde lange Zeit als die häufigste Lokalisation neuroendokriner Tumoren im Gastrointestinaltrakt angesehen. Klöppel (2003) gibt die Appendix mit 30-45% als häufigste Lokalisation an, gefolgt von Jejunum und Ileum mit 28-38%, dem Rektum mit 15-17%, dem Duodenum mit 5%, dem Magen mit 4%

sowie dem Colon mit 2% (Godwin 1975, Klöppel 2003, Marshall und Bodnarchuk 1993). Die restlichen 2% verteilen sich auf Ösophagus, Gallengangsystem und extra-gastrointestinale Lokalisationen.

Nach neueren Arbeiten scheint die relative Inzidenz der NETs im Magen, bedingt durch eine gesteigerte endoskopische Untersuchungsrate, höher als bisher angenommen zu liegen und zwar bei 10-40% (Klöppel et al. 1996).

Der gut differenzierte NET tritt überwiegend im höheren Lebensalter und in gleicher Häufigkeit bei Männern und Frauen auf (Klöppel 2003). Eine Ausnahme sind die NETs der Appendix, die häufiger bei Frauen als bei Männern vorkommen, ihren Altersgipfel im vierten Lebensjahrzehnt haben und auch bei Kindern beobachtet werden können (Klöppel und Heitz 1981, Polak 1993). Männer und Frauen sind in der 2.-7. Lebensdekade gleichermaßen häufig betroffen.

1.7. Klinik und Diagnostik der neuroendokrinen Tumoren des Gastrointestinaltraktes

Die Symptomatik neuroendokriner Tumoren wird im wesentlichen durch die sezernierten Hormone verursacht. Nicht hormonsezernierende Tumoren fallen klinisch erst durch infiltrierendes oder obstruierendes Wachstum bzw. durch bereits vorhandene Fernmetastasierung auf. Diese Tumoren werden im fortgeschrittenen Stadium aufgrund abdomineller Beschwerden, z.T. in Form eines akuten Abdomens oder tumorbedingter Allgemeinsymptome oder in einem frühen lokalisierten Tumorstadium meist als Zufallsbefund wie neuroendokrine Tumoren der Appendix- oder des Rektums diagnostiziert (Scherübl et al. 2003). Nicht selten kann man die Anamnese der Patienten über mehrere Jahre zurückverfolgen.

Die restlichen neuroendokrinen Tumoren sind funktionell aktiv, d.h. sie sezernieren exzessiv Hormone, Neuropeptide und/oder Neurotransmitter, die charakteristische klinische Syndrome verursachen (z.B. Zollinger-Ellison-Syndrom beim Gastrinom, das rezidivierende Hypoglykämie-Syndrom beim Insulinom) (Scherübl et al. 2003). Die folgende Tabelle zeigt die Syndrome, die durch neuroendokrine Tumoren des Pankreas ausgelöst werden können.

Tab.4: Durch neuroendokrine Tumoren des Pankreas ausgelöste Syndrome						
Syndrom	Biologisch aktives Peptid	Inzidenz (neue Fälle/ 1 Mio Einw./ Jahr)	Tumor-lokalisation	Malig-nität (%)	assoziiert mit MEN-1-Syndrom (%)	Patienten mit MEN-1-Syn-drom (%)
Zollinger-Ellison-Syn-drom	Gastrin	0,5 – 1,5	Duodenum 70% Pankreas 25% andere Lokalisat. 5%	60 - 90	20 - 25	54
Insulinom	Insulin	1-2	Pankreas > 99%	< 10	4 - 5	21
VIPom (Verner-Morrison-Syndrom, WDHA)	vasoaktive intestinale Peptide	0,05 – 0,1	Pankreas 90% (adult) andere Lokalisationen wie neural, adrenal, periganglionär 10%	40 - 70	6	17
Glucagonom	Glucagon	0,01 – 0,1	Pankreas 100%	50 - 80	1 - 20	3
Somatosta-tinom	Somato-statin	Selten	Pankreas 55% Duod./Jejun. 44%	> 70	45	unbekannt
GRFom	growth-hormon releasing hormone	unbekannt	Pankreas 30% Lunge 54% Jejunum 7% andere Lokalisat. 13%	> 60	16	unbekannt
ACTHom	ACTH	Selten	Pankreas	> 95	selten	selten
NET wegen Karzinoid-syndrom	Serotonin, Tachykinin	selten (43 Fälle)	Pankreas (< 1% aller Karzinoide)	60 - 88	selten	selten
NET-verur-sachte Hyper-kalzämie	Unbekannt	Selten	Pankreas (seltene Fälle mit Hyper-kalzämie)	84	selten	selten

Die meisten hormonaktiven neuroendokrinen Tumoren des Gastrointestinaltraktes sind im Duodenum und im Pankreas lokalisiert. Sie produzieren entweder Insulin, Gastrin, Glukagon oder selten Hormone wie Somatostatin, VIP, PP oder auch mehrere dieser Hormone gleichzeitig. Die Klinik wird durch das überwiegend sezernierte Hormon bestimmt. Bei insulinproduzierenden Tumoren ist das Intervall zwischen Krankheitsbeginn und Diagnosestellung relativ gering, da es häufig in Folge von Hypoglykämien zu Vigilanzveränderungen bis hin zur Bewusstlosigkeit kommt. Einzelne Patienten können die hypoglykämieinduzierten Symptome (Tremor, Schwitzen, Tachykardie und Heißhunger) durch eine gewichtssteigernde Nahrungszufuhr kompensieren. Auf das Vorliegen eines Zollinger-Elison-Syndroms in Folge einer vermehrten Gastrinsekretion kann man bei einer rezidivierenden Ulkuskrankheit schließen, insbesondere dann, wenn die Ulzera atypisch im absteigenden Duodenum lokalisiert sind. Die Patienten klagen meist über unspezifische Oberbauchschmerzen, Diarrhoe oder Steatorrhoe. Blutungen im oberen Gastrointestinaltrakt treten in etwa 25% der Fälle auf. Bei den in weniger als

5% der Fälle auftretenden Glukagonomen werden so unspezifische Symptome wie Diabetes mellitus, Diarrhoen, rezidivierende Beinvenenthrombosen, eine nekrotisierende Dermatitis und eine Glossitis beobachtet.

Das Karzinoidsyndrom mit Flush, Diarrhoe und Bronchokonstriktion ist meistens mit dem Vorliegen von Lebermetastasen assoziiert. Es wird vorwiegend durch das biogene Amin Serotonin und Neuropeptide wie Tachy- oder Bradykinin, die normalerweise bei ihrem First-Path von der Leber inaktiviert werden, hervorgerufen. Es tritt bei Primärtumoren des Dünndarms und Coecums (Midgut) auf. Bei etwa einem Drittel der Patienten mit Karzinoidsyndrom findet sich eine rasch progrediente Rechtsherzinsuffizienz als Folge einer Endokardfibrose und Kollagenauflagerungen an der Trikuspidalklappe mit konsekutiver Insuffizienz.

Bei der Diagnostik sind Nachweise erhöhter Hormonproduktion hilfreich. Allerdings stellen sich hier zwei Probleme: zum einen der Nachweis einer möglichen endokrinen Aktivität bei klinischem Verdacht, zum anderen die Lokalisation des Tumors. Eine erhöhte 5-Hydroxyindolessigsäure-Ausscheidung im Urin als Nachweis einer vermehrten Serotoninproduktion wird nur bei etwa einem Drittel der gastrointestinalen NETs nachgewiesen. Bei Insulinomen ist nach wie vor der 72-Stunden-Hungerversuch mit kontinuierlicher Bestimmung von Blutzucker, Plasma-Insulinspiegel und C-Peptid der Standard. Mit einem Quotienten aus Insulin und Blutglukose von mehr als 0,3 ist ein insulinproduzierender Tumor endokrinologisch sehr wahrscheinlich. Bei Gastrinomverdacht, z.B. bei einem basalen Gastrinspiegel von mehr als 50-100 pg/ml sollte unbedingt die basale Säuresekretion bestimmt werden. Ein Gastrinom führt immer zu einer gesteigerten Säuresekretion ($\text{BAO} > 5 \text{ mmol/h}$). Ein Sekretintest ist beweisend, wenn der bereits basal erhöhte Gastrinspiegel nach Stimulation um 100% ansteigt (Arnold et al. 2004).

Die Lokalisation eines biochemisch und klinischen vermuteten, endokrin aktiven Tumors ist auch unter Einsatz neuester Technologie häufig unbefriedigend. Die oft weniger als 1 cm großen und gelegentlich multizentrischen Tumoren sind im CT und der Sonographie in 20-45% der Fälle lokalisierbar. Diese Rate erhöht sich durch die Anwendung der Endosonographie vor allem beim Insulinom auf maximal 70%. MR-Untersuchungen führten bisher nur in etwa 40% der Fälle zu einem Tumornachweis. Immer gelingt in der metastasierten Situation die Lokalisation der zum Teil gegenüber

dem Primärtumor deutlich größeren Fernmetastasen (Arnold et al. 2004, Kienast et al. 2003, Krenning et al. 2005).

Die meisten neuroendokrinen Tumoren zeigen eine Überexpression von Somatostatin-Rezeptoren. Hier kann die Somatostatin-Rezeptor-Szintigraphie im Falle der Rezeptorpositivität sowohl den Primärtumor als auch die Metastasen darstellen. Die minimale Größe eines szintigraphisch positiven Primärtumors beträgt ca. 1 cm. Es werden Sensitivitäten von 70-90% und Spezifitäten bis zu 90% angegeben (Kinast et al. 2003, Krenning et al. 2005, Reubi 2004, Scherübl et al. 2003).

Auch der Einsatz der Positronen-Emissions-Szintigraphie bietet Diagnosemöglichkeiten. 90% der NETs sind gegenüber ihrer Umgebung aufgrund einer deutlich erhöhten, mit FDG messbaren Stoffwechselaktivität abgrenzbar (Kinast et al. 2003, Krenning et al. 2005).

Sinnvollerweise kombiniert man mehrere konventionelle bildgebende Verfahren miteinander, um eine ausreichende Sensitivität und Spezifität zur präoperativen Lokalisationsdiagnosen von NETs zu erhalten.

Auch die laborchemische Diagnostik bietet einige Möglichkeiten. Das Glykoprotein Chromogranin A ist ein sensitives Markerprotein für jegliche neuroendokrine Tumorerkrankung. Bei fast allen metastasierten neuroendokrinen Tumoren finden sich erhöhte Serumspiegel (Scherübl et al. 2003, Syversen et al. 2004).

Die 5-Hydroxyindolessigsäure (5-HIES) ist beim Karzinoidsyndrom im 24-h-Urin vermehrt nachweisbar. Dieser Marker ist sensitiv und spezifisch für Mitteldarmtumoren, wird aber selten bei Vorder- und Hinterdarntumoren beobachtet (Scherübl et al. 2003). Bei der feingeweblichen Aufarbeitung des Operationspräparates und der durch Probenahme gewonnenen Gewebestückchen finden spezifische Marker für neuroendokrine Tumoren Anwendung. Hierbei werden z.B. Chromogranin, Serotonin oder Synaptophysin nachgewiesen und die Wachstumsfraktion (KI67, MIB-1) bestimmt (Helpap und Köllermann 2001).

1.8. Therapie

Oberstes Behandlungsziel bei neuroendokrinen Tumoren ist die komplette Tumorentfernung. Da die Tumoren häufig sehr langsam wachsen, ist zumindest bei kleineren Tumoren die Aussicht auf eine komplette Heilung durch die Operation gegeben. Dies ist beim Insulinom die Regel, da es nur in 5% der Fälle metastasiert. Die übrigen neuroendokrinen Tumoren sind häufig maligne, so dass eine kurative Operation nur selten möglich ist. Dennoch profitieren auch solche Patienten oft von einer Tumorreduktion (Klöppel et al. 2004, Bartsch et al. 2005).

Bei Lebermetastasen kommt eine Therapie durch Embolisation oder Chemoembolisation der Metastasen in Frage. Hierbei wird die Blutversorgung der Gefäße, die die Metastasen versorgen, vorübergehend unterbunden. Bei der Chemoembolisation wird zusätzlich ein Chemotherapeutikum eingebracht, welches an der Stelle der Metastase seine Wirkung entwickelt. Bei metastasierenden neuroendokrinen Tumoren des Pankreas kommt eine systemische Chemotherapie in Frage (Arnold et al. 2004, Moertel et al. 1987).

Im Gegensatz zu den Prinzipien der Karzinomtherapie, bei der die chirurgische Tumorreduktion keinen Einfluss auf die Überlebensrate hat, besitzt die Tumorverkleinerung durch chirurgisches Debulking oder arterielle Embolisation der Leber bei den überwiegend langsam wachsenden NETs einen hohen Stellenwert. Dadurch kann nicht nur die manchmal medikamentös kaum beherrschbare hormoninduzierte Symptomatik vermindert werden, sondern nach der chirurgischen Tumorreduktion kann mittels antiproliferativer Kombinationstherapie von Somatostatin und Interferon- α eine weitere Tumorreduktion erreicht werden (Arnold et al. 2005, Plöckinger und Wiedenmann 2004).

Somatostatin-Analoga kopieren nicht nur effektiv die klinischen Hypersekretionssyndrome, sondern wirken auch wachstumshemmend. Sowohl Octreotid als auch Lanreotid haben eine tumorstatische Wirkung (Ahlmann et al. 2004, Arnold und Frank 1996, Arnold et al. 2005, Öberg et al. 2004, Plöckinger und Wiedenmann 2004, Scherübl et al. 2003, Schindl et al. 1998).

Eine weitere Behandlungsmöglichkeit bei fortgeschrittenen Tumoren ist eine Radioligandentherapie, bei der ein Radiopharmakon an ein Somatostatin-Analogon gekoppelt

wird und so nach Injektion in die Vene an den Tumorzellen wirken kann, die für das Somatostatin-Analogon Rezeptoren aufweisen. Diese Therapie ist im Rahmen klinischer Studien verfügbar.

Bei symptomatischen, funktionellen Tumoren kommt eine Somatostatintherapie in Frage, welche hemmend auf die Freisetzung verschiedener Hormone und jene von Magen- und Pankreassaft wirkt. Hierbei kommen die Somatostatin-Analoga Octreotid und Lanreotid zum Einsatz (Plöckinger und Wiedemann 2004).

Bei Gastrinomen wird als spezielle Therapie eine Säureproduktionsblockade mit Protonenpumpenhemmern wie Omeprazol durchgeführt (Scherübl et al. 2003).

2. Ziel der vorliegenden Arbeit

Das therapeutische Management von Patienten mit GEP-Tumoren stellt aufgrund der Heterogenität eine Herausforderung dar und wird kontrovers diskutiert. Bei Erwägung einer antiproliferativen Therapie muss bedacht werden, dass der Spontanverlauf hinsichtlich des Tumorwachstums von Patient zu Patient auch innerhalb einer Tumorentität deutlich variieren kann. Einige Tumore bleiben Monate oder Jahre ohne Therapie größenkonstant oder wachsen nur sehr langsam, andere zeigen ein rasch progredientes Wachstum. Gegenwärtig besteht noch keine Einigung darüber, wann mit einer gegen den Tumor gerichteten Therapie begonnen werden sollte, welche Therapie zuerst oder welchem Patienten welche Therapieoption zu empfehlen ist. Diese Fragen bleiben zum Teil aufgrund mangelnder zuverlässiger Prognoseparameter zur Therapieentscheidung ungelöst (Pape et al. 2004). Ein möglicher Ansatz wäre, Aussagen über verschiedene therapienaive Wachstumsverläufe von nicht kurativ behandelbaren neuroendokrinen Tumoren zu gewinnen, um evtl. Wachstumsprofile mit dem Ziel einer prognostischen Aussage und einer darauf begründbaren Therapieentscheidung zu erstellen. Die vorliegende Arbeit hat zum Ziel, einen literaturgestützten Überblick über mögliche Prognosefaktoren für diese Erkrankung zu erstellen. Weiterhin soll anhand eigener Patienten untersucht werden, welche Faktoren prognostisch bedeutsam sind.

Aus der klinischen Erfahrung lassen sich folgende Hypothesen ableiten, die in dieser Arbeit überprüft werden sollen:

- Der Wachstumsverlauf kann in Anlehnung an die WHO-Response-Kriterien in den meisten Fällen ausreichend und adäquat beurteilt werden (Problemfälle: diffuse Lebermetastasierung, Peritonealkarzinose).
- Eine Variante der Wachstumsbeschreibung umfasst eine Wachstumsgruppeneinteilung auf der Basis der WHO-Response-Kriterien und der zusätzlichen Berücksichtigung der Zeitspanne der Beobachtung.
- Nach Zuordnung der Patienten in Wachstumsgruppen zeigen nur wenige neuroendokrine Tumorpatienten einen schnellen Wachstumsverlauf (Progress innerhalb von 3-6 Monaten), während ein deutlich größerer Anteil ein mäßig rasches Wachstumsverhalten (Progress innerhalb von 6 und mehr Monaten) aufweist. Der größte Anteil

der Patienten zeigt eine langsam fortschreitende Tumorerkrankung (stabiler Erkrankungszustand in einem Zeitraum von mindestens 12 Monaten).

- Das Wachstumsverhalten korreliert mit der Prognose: Patienten mit einer langsam fortschreitenden Tumorerkrankung haben eine bessere Prognose als diejenigen mit einem schnellen bzw. mittelschnellen Wachstumsverlauf .
- Der Proliferationsmarker KI67 leistet neben der Beurteilung des Wachstumsverhaltens einen zusätzlichen Beitrag in der prognostischen Einschätzung von Patienten mit metastasierter bzw. lokal fortgeschrittener Tumorerkrankung.

3. Literaturgestützter Überblick über den natürlichen Verlauf, Überlebensraten und wichtige Prognosefaktoren bei neuroendokrinen Tumoren

3.1. Allgemeine Prognosefaktoren

Neuroendokrine Tumoren des Gastrointestinaltrakts sind eine heterogene Gruppe von gutartigen und malignen Neoplasien. Dementsprechend ist ihr Spontan- und Wachstumsverhalten von Fall zu Fall unterschiedlich. Die Einschätzung der Prognose stellt eines der schwierigsten Elemente in der Diskussion um die angemessene Therapie des individuellen Patienten dar (Kettenbach et al. 2003, Pape et al. 2004). Sogar in der Gruppe der fortgeschrittenen, metastasierenden Tumoren kann der natürliche Verlauf sehr variabel sein bis hin zur Möglichkeit eines Langzeitüberlebens. Immerhin konnte bei Patienten mit Fernmetastasen eine Gesamt-5-Jahres-Überlebensrate von 38,5% ermittelt werden (Modlin et al. 2003) – siehe Tabelle 5.

Tabelle 5: Fünf-Jahres-Überlebensraten von Patienten mit neuroendokrinen Tumoren in Abhängigkeit der Tumorlokalisation und des Tumorstadiums: SEER-Register 1973-1999 (Modlin et al. 2003).

Carcinoid site	Localized %		Regional %		Distant %		Unstaged %		All stages % ^a	
	1973-1991	1992-1999	1973-1991	1992-1999	1973-1991	1992-1999	1973-1991	1992-1999	1973-1991	1992-1999
All carcinoid sites	77.5	78.2	63.1	71.7	26.7	38.5	39.3	48.3	59.5 ± 0.6	67.2 ± 0.9
Digestive system	72.7	76.3	60.7	69.4	28.6	40.9	58.0	62.4	56.7 ± 0.8	67.5 ± 1.1
Stomach	64.5	69.1	38.1	—	7.1	21.2	70.3	64.7	51.2 ± 3.5	63.0 ± 3.6
Small intestine	53.7	59.9	64.1	72.8	36.1	50.0	46.3	32.9	51.9 ± 1.2	60.5 ± 1.7
Colon and rectum	84.7	87.3	56.8	68.5	21.2	29.7	64.5	83.1	65.2 ± 1.2	78.4 ± 1.4
Colon, except rectum	85.7	76.0	58.8	71.6	21.7	30.0	58.8	71.8	59.1 ± 1.6	61.8 ± 2.8
Cecum	55.9	78.5	54.6	78.0	31.1	43.6	50.0	—	44.3 ± 3.0	61.0 ± 4.6
Appendix	92.3	80.8	81.3	88.1	30.6	9.6	62.5	66.7	83.0 ± 1.9	71.0 ± 5.9
Descending colon	85.7	80.0	40.0	50.0	—	—	—	100.0	43.5 ± 10.3	68.4 ± 15.1
Sigmoid colon	86.8	75.1	28.6	—	5.0	—	70.0	84.8	60.2 ± 4.9	70.9 ± 5.7
Large intestine (colon), NOS	—	—	50.0	—	13.8	28.7	57.1	71.9	33.3 ± 6.4	59.3 ± 9.9
Rectum and rectosigmoid junction	83.9	89.9	44.2	49.0	18.2	25.8	68.2	87.1	74.4 ± 1.8	87.1 ± 1.4
Rectosigmoid junction	83.2	80.9	70.0	—	10.0	—	60.0	83.3	69.3 ± 5.2	76.7 ± 5.6
Rectum	84.0	90.8	36.4	48.9	20.6	32.3	69.5	87.4	75.2 ± 1.9	88.3 ± 1.4
Anus, anal canal, and anorectum	33.3	100.0	100.0	—	—	—	50.0	—	44.4 ± 16.6	100.0 ± 0.0
Liver	14.3	—	—	16.2	—	—	33.3	20.0	14.3 ± 9.4	18.4 ± 8.9
Gallbladder	—	75.7	33.3	—	—	—	—	—	14.3 ± 13.2	58.8 ± 13.3
Other biliary	83.3	60.0	20.0	86.7	—	—	—	—	54.6 ± 15.0	60.8 ± 14.8
Pancreas	75.0	63.6	16.7	—	24.1	40.9	62.5	—	34.0 ± 6.9	37.5 ± 10.1
Other digestive organs	—	—	100.0	—	12.0	—	20.0	50.0	16.1 ± 6.6	16.0 ± 10.0
Peritoneum, omentum, and mesentery	100.0	—	—	—	—	—	100.0	—	50.0 ± 25.0	—
Breast	55.6	—	100.0	100.0	33.3	—	—	—	57.1 ± 13.2	66.7 ± 27.2
Urinary system	100.0	100.0	—	—	—	—	—	—	33.3 ± 27.2	100.0 ± 0.0
Female genital system	96.4	91.4	50.0	—	7.1	28.3	100.0	100.0	66.5 ± 7.1	75.2 ± 7.2
Ovary	96.3	90.9	100.0	—	7.7	28.3	100.0	100.0	68.9 ± 7.2	74.1 ± 7.5
Male genital system	80.0	100.0	—	—	—	—	—	—	71.4 ± 17.1	100.0 ± 0.0
Testis	100.0	100.0	—	—	—	—	—	—	100.0 ± 0.0	100.0 ± 0.0
Other endocrine, including thymus	60.0	100.0	40.0	100.0	28.6	50.0	—	60.0	36.0 ± 9.6	79.5 ± 10.6
Trachea, bronchi, lung	82.8	81.1	69.8	76.7	14.6	25.6	56.5	47.5	73.7 ± 1.1	73.5 ± 1.5

NOS: not otherwise specified.

^a Values shown are the means ± standard error.

Der klinische Verlauf der Patienten mit gastrointestinalen neuroendokrinen Tumoren hängt u.a. vom Stadium der Erkrankung zum Diagnosezeitpunkt ab. Andere Faktoren sind weniger deutlich definiert (Søreide et al. 2000). Andererseits gibt es Studien, die zu dem Ergebnis kommen, dass die Verzögerung der Diagnose nicht mit einer erhöhten Sterblichkeit einhergeht (Toth-Fejel und Pommier 2004).

In der Klinik steht man häufig dem Problem gegenüber, dass keine zuverlässigen Prognoseparameter zur Therapieentscheidung zur Verfügung stehen. Solche Marker wären in der Selektion von Patienten, welche eventuell von einer aggressiveren Behandlungsstrategie profitieren würden, hilfreich, denn z.T. sind die verschiedenen Therapieoptionen mit erheblichen Nebenwirkungen verbunden. Außerdem ist deren protektive Wir-

kung auf die Überlebenszeit noch nicht bewiesen. Bis heute liegen nur ungenügende Informationen über den natürlichen Verlauf dieser Erkrankungen vor. Dies mag folgende Gründe haben:

- 1) die erst in den letzten Jahren zunehmend häufigere Beschreibung und Charakterisierung dieser Tumore (grundlegende Erkenntnisse sind erst in den letzten 2 Jahrzehnten realisiert worden).
- 2) die Seltenheit dieser Neoplasien.
- 3) das langsame Fortschreiten der Erkrankung im Vergleich zu exokrinen Tumoren.
- 4) der Mangel an verlässlichen Prognosemarkern.

Im Folgenden werden zunächst die in der Literatur beschriebenen, wichtigsten Prognoseparameter bei neuroendokrinen gastrointestinalen Tumoren zusammengefasst. Dem schließt sich ein Überblick zur Epidemiologie, Klinik, Malignitätsmarkern bzw. Prognose der wichtigsten Tumorentitäten an.

Bezüglich demographischer Daten werden am häufigsten Alter und Geschlecht mit der Prognose in Beziehung gesetzt. Dabei berichten einige multivariate Analysen bei Patienten mit zunehmendem Alter von einer ungünstigeren Prognose (Quaadvlieg et al. 2001, Janson et al. 1997, Shebani et al. 1999) – siehe Tabelle 6 und Abbildung 1.

Tabelle 6: Relatives Risiko (Relative Hazard = RH) mit 95%-Konfidenz-Intervall von Patienten mit gastrointestinalen neuroendokrinen Tumoren in Abhängigkeit vom Alter bei Diagnosestellung, dem Geschlecht und anderen Erkrankungsmerkmalen (Janson et al. 1997)

Variable	Univariate RH (95% CI)	Multivariate RH (95% CI)	Multivariate ^a
Age			
< 53 years	1.0 referent	1.0 referent	1.0 referent
53–62 years	3.8 (2.0–7.1) ^b	4.2 (2.1–8.4) ^b	8.2 (1.3–51.5) ^c
63–69 years	4.8 (2.6–8.8) ^b	5.1 (2.6–9.9) ^b	4.0 (0.5–28.9)
≥ 70 years	7.7 (4.1–14.5) ^b	8.8 (4.3–17.9) ^b	15.4 (2.1–111.5) ^b
Sex (males vs. females)	0.8 (0.6–1.2)	0.9 (0.6–1.3)	2.3 (0.8–6.5)
Duration of disease	1.0 (0.9–1.1)	1.0 (0.9–1.1)	1.0 (0.9–1.1)
No metastases	1.0 referent	1.0 referent	1.0 referent
Lymph node metastases	1.5 (0.6–3.8)	1.1 (0.4–2.8)	0.3 (0.02–4.1)
Few liver metastases	1.3 (0.6–2.7)	0.7 (0.3–1.6)	4.8 (0.4–51.9)
> 5 liver metastases	3.0 (1.6–5.9) ^b	1.7 (0.8–3.6)	1.9 (0.2–19.1)
Carcinoid syndrome (yes vs. no)	2.9 (1.4–6.0) ^b	1.9 (0.8–4.3)	1.5 (0.3–8.0)
Urinary 5-hydroxyindoleacetic acid (> 300 vs. < 300 µmol per 24 hours)	1.8 (1.2–2.5) ^b	1.3 (0.9–2.0)	0.9 (0.3–3.2)
P-chromogranin A (> 5000 vs. < 5000 µg per liter)	4.5 (2.1–9.5) ^b	–	4.4 (1.3–15.4) ^c
P-neuropeptide K (> 16 vs. < 16 pmol per liter)	1.7 (1.0–2.7) ^c	–	1.0 (0.3–3.3)

Abbreviations: RH – relative hazard; CI – confidence interval.

^a In the multivariate analysis including all factors, complete information was available on 71 patients.

^b $P < 0.05$.

^c $P < 0.01$.

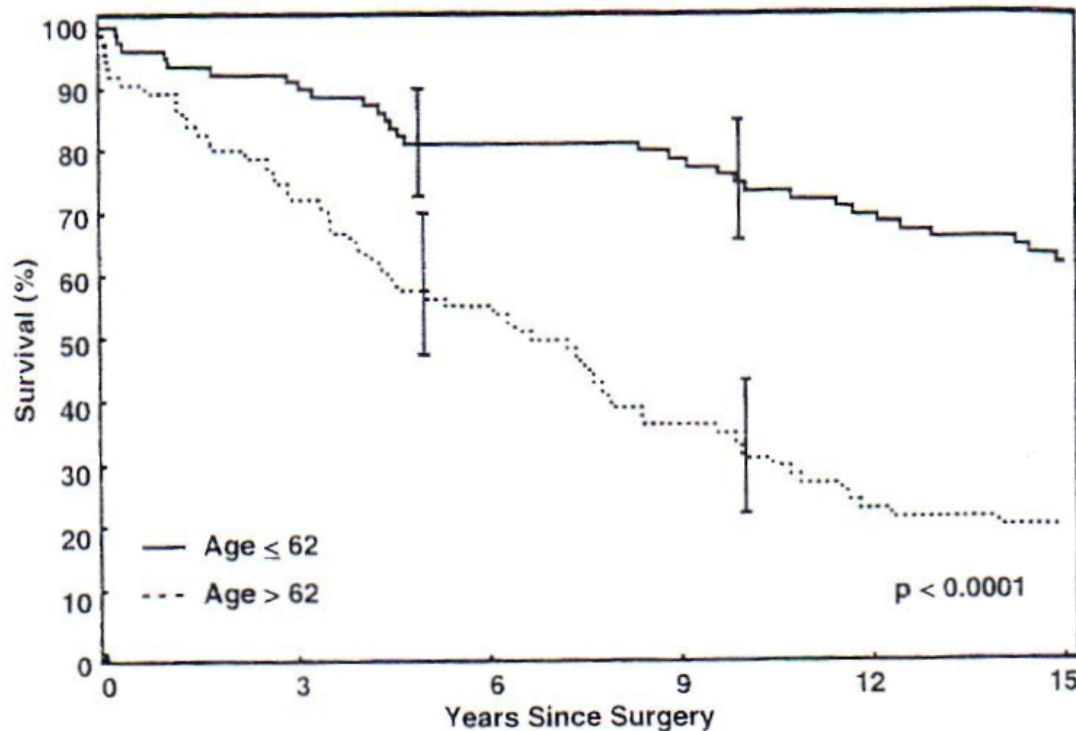


Abbildung 1: Überlebenszeit von Patienten mit diversen gastrointestinalen neuroendokrinen Tumoren in Abhängigkeit vom Alter (Søreide et al. 2000)

Eine Ausnahme bilden hier die neuroendokrinen Appendixtumoren, welche bei jungen Patienten einen aggressiveren Verlauf aufzuweisen scheinen (Moertel et al. 1987). Die Angaben bezüglich des Einflusses des Geschlechtes sind uneinheitlich und müssen auf einen Selektionsbias der einzelnen Referenzzentren zurückgeführt werden.

Als histologische Marker werden vor allem Angioinvasion, histologische Differenzierung, Infiltrationstiefe (Infiltration der Lamina muscularis propria), Mitoseaktivität und KI67-Proliferationsindex (La Rosa et al. 1996, Madeira et al. 1998, Pape et al. 2004, Rindi et al. 1998), seltene Wachstumsmuster (rein insulär und trabekulär, Mischformen oder undifferenziertes Wachstumsmuster) (Johnson et al. 1983) oder eventuell flowzytometrische DNA-Analysen (Donow et al. 1991, Metz et al. 1993) in die prognostische Einschätzung der NETs einbezogen.

Allerdings fanden Kawahara et al. (2002) heraus, dass p53, Cyclin D1, Rb, bcl-2 und KI67 nicht mit dem malignen Verhalten von neuroendokrinen Tumoren des Gastrointestinaltraktes korrelierten. Aber es korrelierte eine Überexpression von p21 und eine Verminderung von EC (E-Catherin) mit dem malignen Verhalten. De Manzoni et al. (1998) fanden einen Zusammenhang zwischen KI67-Index und dem Alter und der Prognose der neuroendokrinen Tumoren. Es zeigte sich, dass bei über 68jährigen Patienten mit einem KI67-Index > 40 die Prognose signifikant schlechter war. Bei jüngeren Patienten hatte der KI67-Index hingegen keinen Einfluss auf die Überlebenszeit. Auch nach Kettenbach et al. (2003) geht ein erhöhter KI67-Index mit einer schlechteren Prognose neuroendokriner Tumoren einher. Die maligne Potenz der NETs hängt darüberhinaus von klinischen Parametern ab. Die folgende Tabelle gibt einen Überblick.

Tab.7: Klinische Einflussfaktoren auf den Verlauf neuroendokriner Tumoren des Gastrointestinaltraktes gemäß Literaturangaben	
Einflussfaktor	Literatur
1. Lebensalter	Greenberg et al. (1987)
2. Tumorgroße	Creutzfeldt (1996), Madeira et al. (1998), McDermott et al. (1994), Shebani et al. (1999)
3. Lokalisation des Primärtumors	Creutzfeldt (1996), McDermott et al. (1994), Modlin et al. (2003), Shebani et al. (1999)
4. Nachweis/Ausmaß der Metastasierung	Quaedvlieg et al. (2001), Madeira et al. (1998), McDermott et al. (1994), Modlin et al. (2003), Shebani et al. (1999)
5. Lebermetastasen (Nachweis und Ausmaß)	Berger et al. (2001), Madeira et al. (1998), McDermott et al. (1994), Shebani et al. (1999)
6. Wachstumsverlauf von Lebermetastasen	Sutliff et al. (1997), Zayene et al. (1997),
7. Knochenmetastasen	Mignon (2000), Yu et al. (1999)
8. begleitendes Zweitmalignom	Greenberg et al. (1987)
9. komplette Resezierbarkeit des Primärtumors	Agranovich et al. (1991), Madeira et al. (1998)
10. Assoziation mit einem hereditären Tumorsyndrom	Jensen (1998), Weber et al. (1995)
11. Karzinoidsyndrom	Agranovich et al. (1991), Janson et al. (1997)
12. Vorhandensein eines hyperfunktionellen Syndroms (untypisch)	Creutzfeldt (1994), Mignon und Cadiot (1999), Yu et al. (1999)
13. 5-Hydroxyindolessigsäure im Urin erhöht	Janson et al. (1997), Mignon (20000)
14. Plasma-Chromagranin-A-Spiegel > 5.000 µg/l	Janson et al. (1997)
15. histologische Differenzierung	Madeira et al. (1998)

Die 5-Jahres-Überlebensrate sinkt von etwa 78% für Patienten mit lokal begrenzter Erkrankung auf 25-47% bei vorhandener Lebermetastasierung. Der Leberbefall zeigt wiederum einen linearen Zusammenhang vor allem zur Größe, aber auch zur Invasionstiefe des Primärtumors (Madeira et al. 1998, Mignon 2000, Shebani et al. 1999).

Darüberhinaus zeigen Patienten mit Lymphknoten- bzw. extranodulären oder extrahepatischen Metastasen sowie ausgedehntem lokoregionären Tumorbefall vermehrt Lebermetastasen (Madeira et al. 1998). Neuroendokrine Tumoren mit unbekanntem Primärtumor verhalten sich hinsichtlich ihrer biochemischen Eigenschaften sowie ihrer Prognose vergleichbar mit fernmetastasierten Mitteldarm-NETs. Dies lässt vermuten, dass die Mehrheit dieser Läsionen Midgut-Tumore sind (Kirshbom et al. 1998).

3.2. Prognosefaktoren in Abhängigkeit von der Lokalisation

3.2.1. Neuroendokrine Pankreastumore

Im Pankreas wird zwischen funktionell aktiven und funktionell inaktiven neuroendokrinen Tumoren differenziert. Während funktionell aktive NETs durch ein charakteristisches klinisches Syndrom in Folge einer exzessiven Hormonfreisetzung gekennzeichnet sind, manifestieren sich die funktionell inaktiven Formen eher zufällig aufgrund eines lokal expansiven Wachstums und werden erkannt, wenn sie Beschwerden verursachen. Die Inzidenz wird auf ungefähr 0,4-1 pro 100.000 Einwohner geschätzt, wobei zwischen 15-43% nicht funktionell aktiv sind (Eriksson und Oberg 2000).

Die meisten neuroendokrinen Pankreastumore sind mit Ausnahme der Insulinome (> 90% benigne) überwiegend maligne. Ihr natürlicher Verlauf ist aber von Fall zu Fall sehr unterschiedlich. So weist nur ein Viertel der Gastrinome bei einer 10-Jahres-Überlebensrate von 30% einen aggressiven Verlauf auf, während bei den restlichen 75% die 10-Jahres-Überlebensrate bei 95% liegt (Stabile und Passaro 1985, Weber et al. 1995, Yu et al. 1999). Die gesamte 3- bzw. 5-Jahres-Überlebensrate der neuroendokrinen Pankreastumoren ist deutlich günstiger als jene der Patienten mit exokrinen Pankreaskarzinomen. Bei letzteren liegt die 5-Jahres-Überlebensrate unter 10% (Lo et al. 1996).

Unter Berücksichtigung morphologischer Gesichtspunkte wie histologischer Differenzierung, Größe, Angioinvasion, Metastasierungsverhalten und dem Vorhandensein eines hormonellen Syndroms wird bei den PETs in der neuen WHO-Klassifikation zwischen hoch differenzierten neuroendokrinen Tumoren, hochdifferenzierten neuroendokrinen Karzinomen und gering differenzierten neuroendokrinen Karzinomen (kleinzelige Karzinome) unterschieden. Niedrig differenzierte neuroendokrine Karzinome vom klein- bis intermediärzelligen Typ gelten als hochmaligne. Sie sind in der Regel tief infiltrierend und angioinvasiv. Sie zeigen Fernmetastasen in die Leber und andere, meist extraabdominelle Lokalisationen, sowie eine hohe Mitoseaktivität und einen hohen KI67-Proliferationsindex. Die histologische Einschätzung der Malignität der gut differenzierten Pankreasläsionen ist trotz Zuhilfenahme zahlreicher Parameter schwierig. Rindi et al. (1998) konnten zeigen, dass hoch differenzierte neuroendokrine Tumoren mit einer Größe < 2 cm dann ein benignes Verhalten aufweisen, wenn eine Angioinvasion fehlte und die Mitoseaktivität < 2 pro 10 HPF und der KI67-Proliferationsindex $< 2\%$ waren. Von diesen benignen Tumoren unterscheiden sich die differenzierten neuroendokrinen Karzinome durch das Vorhandensein einer Angioinvasion oder Perineuralinvasion sowie einer etwas höheren Mitose- und KI67-Proliferationsrate (2-9/10 HPF bzw. 2-10%). Diese Tumoren sind in der Regel mit etwa 3 cm etwas größer und können in Lymphknoten und Leber metastasieren. Sie wachsen aber sehr langsam und werden daher als niedrigmaligne eingestuft (Rindi et al. 1998).

Zusätzlich zu den genannten Parametern werden auch andere Faktoren wie die Tumorzell-Aneuploidie (Donow et al. 1991), gemessen durch flowzytometrische DNA-Analyse, der AgNOR-Nachweis ($> 5\%$) (Rüschoff et al. 1993), PCNA-Proliferationsmarker (Pelosi et al. 1992), die Überexpression von HA-ras-Onkogen oder p53 (Höffler et al. 1988, La Rosa et al. 1995) sowie der immunhistochemische Nachweis von α -HCG (Heitz et al. 1983) und das Fehlen einer Progesteronrezeptor-Immunreaktivität (Viale et al. 1992) als Malignitätskriterien vorgeschlagen und geprüft. Der prognostische Stellenwert dieser Faktoren in der Beurteilung der neuroendokrinen Pankreastumore ist derzeit noch umstritten.

Umfangreiche Untersuchungen an einem größeren Patientenkollektiv mit Gastrinomen haben zahlreiche Informationen bezüglich des natürlichen Verlaufs dieser speziellen Pankreastumore geliefert und zudem einige wichtige Prognosefaktoren identifiziert.

Danach ist das Ausmaß der Hypergastrinämie seit der Einführung der hochpotenten Säurehemmer kein determinierender Faktor der Überlebenszeit mehr (Weber et al. 1995, Yu et al. 1999). Das war vor der Einführung der Protonenhemmer jedoch anders, weil hohe Gastrinspiegel mit einer hohen Säuresekretion einhergingen, an deren Folgen (Ulkuskomplikationen) viele Patienten starben. Der Nachweis bzw. das Ausmaß der Lebermetastasierung konnte dagegen als besonders wichtiger, limitierender Faktor für das Überleben identifiziert werden (Cadiot et al. 1999, Chu et al. 2002, Madeira et al. 1998, Mignon 2000, Weber et al. 1995, Yu et al. 1999) – siehe Abbildung 2 und 3.

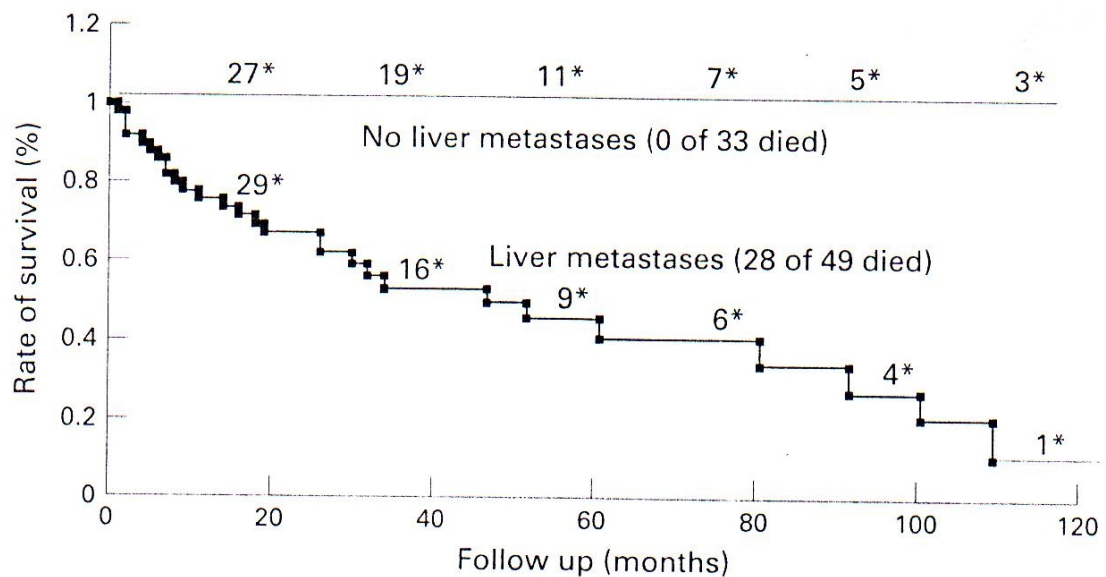


Abbildung 2: Gesamtüberleben nach Diagnose eines endokrinen Tumors des duodenopankreatischen Bereichs (82 Patienten) in Abhängigkeit einer Lebermetastasierung (Log Rank Test; $p = 0,0001$). Die Sternchen zeigten die Zahl der Patienten mit Risiko an (Madeira et al. 1998)

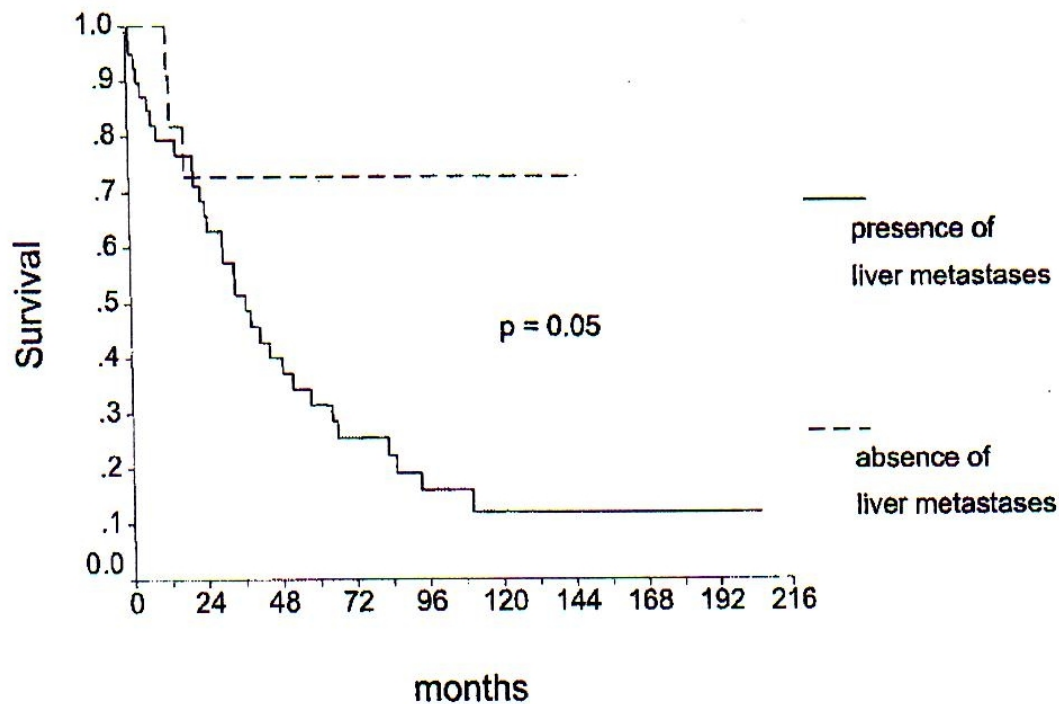


Abbildung 3: Erkrankungsspezifisches Überleben (neuroendokrine Tumoren des Pankreas) im Vergleich von Patienten mit und ohne Lebermetastasierung (Chu et al. 2002)

Lymphknotenmetastasen hingegen haben einen geringeren Einfluss auf die Prognose (Delcore et al. 1988, Mignon 2000, Stabile und Passaro 1984, Weber et al. 1995).

Weitere Faktoren, die ungünstig für die Prognose von Gastrinompatienten sind, umfassen das Vorhandensein von Knochenmetastasen, ein zusätzlich vorhandenes ekto-pisches Cushing-Syndrom, stark erhöhte Serumgastrinspiegel, einen großen Primärtumor (> 3 cm), einen Primärtumorsitz im Pankreas (im Gegensatz zu duodenalen Gastrinomen), die inkomplette Resektion des Primärtumors und ein fehlendes MEN-1-Syndrom (Berger et al. 2001, Cadiot et al. 1999, Chu et al. 2002, Jensen 1998, Madeira et al. 1998, Mignon 2000, Mignon und Cadiot 1999, Weber et al. 1995, Yu et al. 1999) – siehe Tabelle 8.

Tabelle 8: Multivariate Analyse ausgewählter klinischer Variablen von 82 Patienten mit endokrinen Tumoren des duodenopankreatischen Bereichs in Abhängigkeit vom Vorliegen von Lebermetastasen (ja versus nein) (Madeira et al. 1998); vgl. hier -> *Lymphknotenmetastasen* (lymph node metastases)

<i>Variable</i>	<i>Conditional risk ratio for mortality (95% CI) *</i>	<i>p Value</i>
Degree of differentiation of tumour (Poor vs good)	8.11 (3.05 to 21.60)	0.0001
Complete resection of primary tumour (Yes vs no)	4.85 (1.94 to 12.05)	0.0007
Extranodular/extrahepatic metastases (Yes vs no)	2.14 (0.98 to 4.66)	0.0555
Lymph node metastases (Yes vs no)	2.67 (0.80 to 8.89)	0.1093
Primary tumour size < 3 cm vs \geq 3 cm)	1.38 (0.47 to 4.05)	0.562
Functioning tumour (Yes vs no)	1.19 (0.53 to 2.70)	0.672

* CI denotes confidence interval.

Die Entwicklung von Knochenmetastasen und ein paraneoplastisches Cushing-Syndrom sind besonders mit einer verkürzten Überlebenszeit von ca. $1,9 \pm 0,4$ bzw. $1,7 \pm 0,4$ Jahren assoziiert (Yu et al. 1999). Es zeigte sich, dass Knochenmetastasen nur bei Patienten mit fortgeschrittenem Zollinger-Ellison-Syndrom vorkommen. So zeigten 31% der Gastrinompatienten mit Lebermetastasen und kein Gastrinompatient ohne Lymphknotenmetastasen einen zusätzlichen Befall der Knochen. Das Wachstumsverhalten der Lebermetastasen ist darüber hinaus eine weitere, wichtige Determinante bezüglich der Prognose. So starben in einer Untersuchung in der Gruppe mit schnell wachsenden Läsionen 69% der Betroffenen, während in der Gruppe mit nicht oder nur sehr langsam wachsenden Läsionen kein Patient im Nachbeobachtungszeitraum verstarb (Sutliff et al. 1997, Zayene et al. 1997).

Ob Patienten mit funktionell inaktiven Pankreastumoren eine kürzere Überlebenszeit aufweisen als solche mit funktionell aktiven Tumoren, wird kontrovers diskutiert. Einige Autoren glauben, dass funktionell aktive Tumore durch ihre frühere Entdeckung mit einer besseren Prognose assoziiert sind. Broughan et al. (1986) berichteten, dass 55% ihrer Patienten mit funktionell inaktiven Pankreastumoren innerhalb von fünf Jahren verstarben. Dagegen überlebten 97% der Insulinompatienten und 68% der Gastrinompatienten den 5-Jahres-Zeitraum. Trotzdem zeigt die Mehrzahl der Untersuchungen an größeren Patientenkollektiven hinsichtlich der Prognose keinen signifikanten

Unterschied zwischen funktionell aktiven und inaktiven Tumoren (Lo et al. 1996, White et al. 1994).

In der folgenden Tabelle sind nochmals die wichtigsten Prognosefaktoren bei neuroendokrinen Pankreastumoren zusammengestellt.

Tab.9: Prognosefaktoren bei Patienten mit neuroendokrinen Pankreastumoren	
1. Faktoren assoziiert mit schlechter Prognose	
<ul style="list-style-type: none"> - Lebermetastasen - Ausmaß der Lebermetastasierung - Knochenmetastasen - Entwicklung eines paraneoplastischen Cushing-Syndroms 	
2. Faktoren assoziiert mit einem aggressiveren klinischen Verlauf und Entwicklung von Lebermetastasen	
<ul style="list-style-type: none"> - großer Primärtumor (> 3 cm) - fehlendes MEN-1-Syndrom - stark erhöhter Serum-Gastrin-Spiegel - Tumorlokalisation im Pankreas - inkomplette Resektion des Primärtumors - erhöhte Mitoseaktivität - Angioinvasion - erhöhter KI67-Proliferationsindex - Tumorzellaneuploidie in flowzytometrischer Analyse 	

3.2.2. Neuroendokrine Tumoren des Magens

Im Magen werden ca. 8,7% aller neuroendokrinen Tumore des Gastrointestinaltrakts beobachtet (Delle-Falve et al. 2004). Der prozentuale Anteil ist jedoch mit Zunahme der endoskopischen Untersuchungen über die letzten Jahrzehnte gestiegen (von 2,25% in Godwin's Daten auf 5,85% in der späteren SEER-Studie). Sie bilden bis zu 1,77% der im Magen vorkommenden Neoplasien (Modlin et al. 2003).

Neuroendokrine Tumore des Magens bei chronisch atrophischer Gastritis (Typ 1)

Die Mehrzahl (62-83%) der neuroendokrinen Tumore des Magens sind vom Typ 1, der mit einem ausgeprägten Anstieg des Gastrinspiegels einhergeht (Modlin et al. 2003, Rindi et al. 1996). Alle Patienten haben eine autoimmun bedingte atrophische Corpus-

gastritis. Ungefähr 2-9% der Patienten haben begleitend eine perniziöse Anämie. Das mediane Erkrankungsalter liegt im 6.-7. Lebensjahrzehnt, wobei Frauen häufiger als Männer betroffen sind. Dieser Tumortyp bleibt entweder klinisch stumm oder verursacht uncharakteristische abdominelle Beschwerden. Häufig wird er endoskopisch im Rahmen der Abklärung uncharakteristischer Oberbauchbeschwerden oder einer Anämie diagnostiziert. Die präneoplastische Vorstufe sind die Hyperplasie und die Dysplasie neuroendokriner ECL-Zellen. Bei der Typ A-Gastritis bleiben nämlich die G-Zellen im Antrum intakt, während die säureproduzierenden Parietalzellen im Korpusbereich autoimmunologisch zugrunde gehen. Als dessen Folge entwickelt sich ein absoluter Säuremangel mit sekundärer Hypergastrinämie infolge der fehlenden Inhibition der Sekretion der G-Zellen durch Salzsäure. Der wachstuminduzierende Effekt von Gastrin auf ECL-Zellen führt zu deren Hyperplasie und kann bei persistierender Hypergastrinämie zur Entstehung von Neoplasien führen. Ein hormonelles Syndrom entwickelt sich dabei nicht.

Die Typ 1 NETs sind meist polypös, multizentrisch und gewöhnlich kleiner als 1 cm. Sie treten nur im Magenkörper und -fundus auf. Histologisch handelt es sich hier um hormoninaktive, gut differenzierte kleine Tumore, ohne Angioinvasion, die meistens auf die Mukosa und Submukosa beschränkt sind und ein trabekuläres Wachstumsmuster aufweisen.

Eine Metastasierung wurde in weniger als 10% der Fälle beobachtet und scheint vorzugsweise bei Tumoren größer als 2 cm vorzukommen (Rappel et al. 1995, Rindi et al. 1993). Der Verlauf der Typ 1-Tumore ist somit vergleichsweise gutartig. Sie können sich über Jahre stabil verhalten. Es sind auch spontane Rückbildungen beschrieben worden.

Neuroendokrine Magentumore bei Zollinger-Ellison-Syndrom mit MEN-1 (Typ-2)

Der Typ 2-Tumor kommt in einer Häufigkeit von ca. 5-10% aller neuroendokriner Magentumore vor. Im Vergleich zum Typ 1 liegt keine Atrophie der Corpusschleimhaut vor. Die immer bestehende Hypergastrinämie ist Folge eines Gastrinoms, das im Pankreas oder Duodenum liegt. Es liegen die typischen Symptome des Zollinger-Ellison-Syndroms (ZES) vor mit beispielsweise rezidivierenden Duodenalulzera. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 45 Jahren, wobei Männer und Frauen gleich häufig

betroffen sind. Der Typ 2-Tumor setzt immer eine multiple endokrine Neoplasie des Typ 1 voraus. Normalerweise sind die Tumore multipel und meistens, obwohl größer als die Typ 1-Läsionen, unter 1,5 cm groß. Sie kommen im Magenkorpus oder -fundus vor und zeigen eine Hyperplasie der umgebenden ECL-Zellen. Da beim sporadischen ZES (im Gegensatz zum genetisch determinierten ZES-MEN-1) nur sehr selten TYP-2-NETs entstehen, wird vermutet, dass neben dem Gastrinstimulus auch genetische Faktoren an der neoplastischen Transformation beteiligt sind. Histologisch ähneln diese Tumore den Typ-1-NETs und sind gut differenziert sowie trabekulär angeordnet. Metastasen werden etwas häufiger als beim Typ 1 (12-30% der Patienten) beobachtet, wobei auch hier die Tumorgöße (> 2 cm) eine Rolle zu spielen scheint (Rindi et al. 1993, Rindi et al. 1996). Obwohl Typ-2-Läsionen einen etwas höheren Grad an Aggressivität aufweisen, ist deren Prognose ähnlich wie bei Typ-1-NETs gut. Diesbezüglich sind Tumorgöße, Invasionstiefe und Metastasierung hilfreiche Marker um die maligne Potenz dieser Tumore einschätzen zu können (Rindi et al. 1993, Rindi et al. 1996).

Sporadische neuroendokrine Tumore (Typ 3)

Zwischen 15% und 25% der endokrinen Magentumore sind sporadisch. Diese Typ-3-NETs können von verschiedenen Ursprungszellen (ECL, EC, X) (Rindi et al. 1993) ausgehen und entwickeln sich meist solitär, nicht auf dem Boden einer Hypergastrinämie oder einer anderen Magenerkrankung. Im Unterschied zu Typ-1-Tumoren treten sie bei Männern häufiger als bei Frauen auf und zeigen keine spezielle Lokalisation im Magen. Sie können sich als obere Gastrointestinalblutung oder Magenausgangsstenose präsentieren. Die meisten Patienten haben uncharakteristische epigastrische Beschwerden. Ein Karzinoidsyndrom wurde in 28% (Rindi et al. 1993) der Fälle beschrieben, bedingt durch Histaminausschüttung. Im Gegensatz zu den beiden anderen Tumortypen zeigen sie ein aggressives biologisches Verhalten, dass mit einem größeren Tumordurchmesser (> 2 cm), Gefäßeinbrüchen, proliferativer Aktivität, Mitoserate (>2 pro 10 HPF), transmuraler Invasion der Magenwand, leichter zellulärer Atypien und einer hohen Metastasierungsrate eng korreliert ist und die hohe Letalität erklärt. In 76% der Fälle findet sich eine Infiltration der muscularis propria. Ca. 65% der Patienten zeigen Metastasen (Rindi et al. 1993, Rindi et al. 1996).

Neuroendokrines Karzinom (Typ 4)

Diese relativ seltenen, kleinzelligen, undifferenzierten, hochmalignen Tumoren kommen sporadisch vor. Männer sind häufiger betroffen. Das durchschnittliche Manifestationsalter beträgt 63 Jahre (Rindi et al. 1996). Die Tumore sind meist von erheblicher Größe (durchschnittlich 4,2 cm). Histologisch sieht man schlecht differenzierte kleine bis mittelgroße Zellen, die zahlreiche Mitosen, Angioinvasion und Nekrosezonen aufweisen. Eine tiefe Infiltration der Magenwand sowie Metastasierung liegen so gut wie immer vor (Rappel et al. 1995, Rindi et al. 1993, Rindi et al. 1996). Die mittlere Überlebenszeit beträgt ca. 7 Monate (Rindi et al. 1996).

3.2.3. Neuroendokrine Tumoren des Dünndarms

Neuroendokrine Tumore des Dünndarms stellen mit 25% - 28,5% die häufigsten aller gastrointestinalen NETs dar. In epidemiologischen klinischen Studien wurden 26,8% - 43,5% aller Dünndarm-Tumoren als NETs identifiziert (Modlin et al. 2003). Man muss jedoch davon ausgehen, dass die reale Inzidenz dieser Tumore höher ist, da die meisten asymptomatisch sind und damit unentdeckt bleiben. So umfassten neuroendokrine Tumore in einer Autopsie-Studie 95% aller Dünndarmmalignome (Berge und Linell 1976). Die Verteilung über den Dünndarm ist sehr unterschiedlich. Etwa 80% finden sich im Ileum, während sich der Rest mit jeweils 10% auf Jejunum und Duodenum verteilt. Dies steht im Gegensatz zu den Adenokarzinomen, die am häufigsten im Duodenum vorkommen mit absteigender Inzidenz analwärts (Modlin et al. 2003). Neuroendokrine Dünndarmtumore präsentieren sich i.d.R. zwischen dem 6. und 7. Lebensjahrzehnt, wobei die Geschlechtsverteilung annähernd gleich ist (Modlin und Sandor 1997, Modlin et al. 2003).

NETs des Dünndarms sind meist maligne Tumore und zeigen bei Diagnosestellung häufig Metastasen, dennoch haben sie in der Regel aufgrund ihres langsamen Wachstums eine bessere Prognose als Karzinome, die allerdings im Einzelfall in ihrer Entwicklung kaum vorhersagbar ist. Die Prognose wird u.a. durch die Lokalisation des Primärtumors, das Ausmaß der Metastasierung und der hormonellen Aktivität bestimmt.

Duodenum

In dieser Lokalisation lassen sich fünf Entitäten mit oder ohne klinische Symptomatik unterscheiden: überwiegend Gastrin- (2/3 aller duodenalen NETs), gefolgt von Somatostatin-produzierende Tumoren, seltener gangliozytische Paragangliome, NETs mit Serotoninproduktion und undifferenzierte duodenale NE- Karzinome.

Gastrinome weisen hier mehrere Besonderheiten auf: Sie kommen sporadisch oder assoziiert mit einer MEN-1 (7-21%) vor. Sie sind zwischen 50 und 80% als maligne einzustufen; zum Zeitpunkt der Diagnose bestehen bei mehr als der Hälfte bereits Lymphknotenmetastasen. Entgegen früherer klinischer Beobachtungen sind prozentual mit bis zu 70% weit mehr Gastrinome in der Duodenalwand lokalisiert als angenommen. Sie können wegen ihres Tumordurchmessers von durchschnittlich weniger als 5 mm präoperativ kaum diagnostiziert werden. Jedoch können diese Mikrogastrinome die Quelle von Metastasen in den paraaortalen Lymphknoten mit erheblicher Größe sein. Die Prognose ist bei funktionell inaktiven gastrinproduzierenden NETs und bei Gastrinomen, die mit einer MEN I (Jensen 1998) assoziiert sind und dann überwiegend multilokulär auftreten, deutlich besser als bei solitären Gastrinomen der Duodenalwand. Interessanterweise zeigen duodenale Gastrinome eine geringere Metastasierungsrate in die Leber als die pankreatischen Gastrinome, während Lymphknotenmetastasen in beiden Lokalisationen gleich häufig vorkommen. Die 10-Jahres-Überlebensrate ist bei Patienten mit duodenalen Gastrinomen signifikant höher als bei Patienten mit pankreatischen Gastrinomen (59% bzw. 9%). Lymphknotenmetastasen scheinen kaum Einfluss auf das Überleben der Patienten zu haben (Delcore et al. 1988, Mignon 2000, Stabile und Passaro 1984, Weber et al. 1995).

Somatostatinproduzierende Tumore haben häufig ein malignes Verhalten. Sie sind meist ziemlich groß (mehrere cm), infiltrierend und zeigen Lymphknotenmetastasen. Sie sind nicht selten mit der von Recklinghausen'schen Krankheit assoziiert. Paragangliome sind der Regel im Gegensatz zu Gastrin- und Somatostatin-Zelltumoren benigne. Gelegentlich verursachen größere Tumore (>2 cm) lokale Lymphknotenmetastasen. Serotonin produzierende EC-Zell-Tumore sind selten, gewöhnlich funktionell inaktiv, begrenzt auf Mucosa/Submucosa und zeigen ein benignes Verhalten. Undifferenzierte duodenale NE-Karzinome kommen äußerst selten vor. Sie liegen

überwiegend im Bereich der Papilla Vateri und haben bereits zum Diagnosezeitpunkt zu LK- und Fernmetastasen geführt. Die Prognose ist sehr schlecht (Rindi et al. 1998).

Nach Burke et al. (1990) sind generell bei neuroendokrinen Tumoren des Duodenums folgende Faktoren mit einem erhöhten Metastasierungsrisiko assoziiert: Infiltration der muscularis propria, Tumorgröße > 3 cm und Vorhandensein von erhöhter Mitoseaktivität.

In den multivariaten Analysen von Madeira et al. (1998) waren Lebermetastasen, niedrige Tumorzelldifferenzierung und inkomplette Resektion des Primärtumors die einzigen ungünstigen Prognosefaktoren bei duodenopankreatischen neuroendokrinen Tumoren. So betrug die 5-Jahres-Überlebensrate 40 bzw. 100% bei Patienten mit und ohne Lebermetastasen und 85 bzw. 42% bei Patienten mit oder ohne komplette Resektion des Primärtumors. Bei Patienten mit gering oder gut differenzierten Tumoren belief sich die 5-Jahres-Überlebensrate auf 17 bzw. 71%.

Tab.10: Prognosefaktoren bei Patienten mit neuroendokrinen Tumoren im Duodenum	
1. Faktoren assoziiert mit schlechter Prognose	<ul style="list-style-type: none"> - Lebermetastasen - inkomplette Resektion des Primärtumors - geringe Tumorzelldifferenzierung
2. Faktoren assoziiert mit einem aggressiveren klinischen Verlauf und Entwicklung von Lebermetastasen	<ul style="list-style-type: none"> - großer Primärtumor (> 3 cm) - fehlendes MEN-1-Syndrom - erhöhte Mitoseaktivität - Infiltration der Lamina muscularis propria - funktionell aktiver Tumor

Ileum und Jejunum

Die meisten neuroendokrinen Tumore des Ileums und Jejunums sind gut differenzierte EC-Zelltumore mit Produktion von Serotonin, Substanz P und verschiedenen Wachstumsfaktoren.

Sie treten in ca. 33% (Berge und Linell 1976) der Fälle multipel auf und haben in der Regel einen Durchmesser von 0,5-3 cm. Diese Tumore sind entweder klinisch stumm, auch dann, wenn bereits Fernmetastasen bestehen, oder werden durch Abdominalschmerzen (ischämisch bedingt) mit später auftretender mechanischer Obstruktion

(aufgrund desmoplastischer Reaktion) oder durch Metastasierung in Lymphknoten und Leber klinisch apparent. Die Symptomatik kann gelegentlich der einer Appendizitis oder eines Subileus/Ileus entsprechen. Die klinische Manifestation des Tumors ergibt sich somit meistens erst durch das Auftreten von Metastasierungskomplikationen und deutet auf ein fortgeschrittenes Tumorstadium hin. Zufällig entdeckte Tumore scheinen demgegenüber eine bessere Prognose zu haben, da sie sich oft noch in einem früheren Stadium befinden (Shebani et al. 1999). Deshalb ist die richtige Diagnose zum Zeitpunkt der Operation meist nicht bekannt. Das Karzinoidsyndrom entwickelt sich bei bis zu 20% der Patienten und ist Ausdruck eines fortgeschrittenen Tumorleidens (Marshall und Bodnarchuk 1993). Die übrigen Tumoren sind auch im metastasierten Stadium funktionell inaktiv.

Ileojejunale NETs verhalten sich hinsichtlich ihrer Tumorbilogie aggressiver als neuroendokrine Primärtumore anderer Lokalisationen. Zum Diagnosezeitpunkt zeigen 58-64% der betroffenen Patienten kein lokal begrenztes Krankheitsbild mehr. Damit haben sie im Vergleich zur Gesamtgruppe der neuroendokrinen Tumore im Gastrointestinaltrakt (32-46%) das höchste Metastasierungspotential. Die 5-Jahres-Überlebensrate beträgt 55-60,5% (Modlin et al. 2003, Modlin und Sandor 1997). Damit liegt sie immer noch höher als bei vergleichbaren Adenokarzinomen und demonstriert das langsame Wachstum dieser Tumore.

Ein Drittel der Betroffenen weist bereits bei einem Tumordurchmesser unter 1 cm Lymphknotenmetastasen auf (18% bei Thompson (1985)). Bei Tumoren größer als 2 cm finden sich in bis zu 85% der Fälle befallene Lymphknoten und in ungefähr 50% Lebermetastasen (86% bei Thompson (1985); 43% bei Memon und Nelson (1997)). Das Ausmaß der Metastasierung bei Diagnosestellung ist ein definitiver prognostischer Faktor für das Überleben. Liegen zum Zeitpunkt der Operation bereits Lebermetastasen vor, reduziert sich gegenüber nicht hepatisch, aber lymphogen metastasierten Dünndarm-NETs die 5-Jahres-Überlebensrate von durchschnittlich 60% auf 20-30% (Modlin et al. 2003, Modlin und Sandor 1997, Strodel et al. 1983).

Burke et al. (1997) geben in einer univariaten Analyse als prognostische Marker für neuroendokrine Tumore in Ileum und Jejunum Fernmetastasen, Mitoserate, Multiplizität, weibliches Geschlecht, Invasionstiefe und das Karzinoid-Syndrom an.

Die multivariate Analyse derselben Studie wies dagegen lediglich Fernmetastasen, Karzinoidsyndrom und das weibliche Geschlecht als ungünstige Prognosefaktoren aus. Johnson et al. (1983) untersuchten den Einfluss von Wachstumsmustern auf das Überleben. Patienten mit ileojejunalen NETs mit gemischt insulär/glandulärem Muster zeigten ein besseres Überleben (Median 4,4 Jahre) als Patienten mit undifferenziertem Verhalten ihrer Tumore (Median 6 Monate). Patienten, deren Läsionen rein insuläres und trabekuläres Muster zeigen, nehmen mit einem medianen Überleben von 2,9 bzw. 2,5 Jahren eine intermediäre Stellung ein (Johnson et al. 1983).

Generell kann man davon ausgehen, dass funktionell inaktive NETs im Jejunum und Ileum mit einer Tumorgroße < 1 cm, ohne Angioinvasion und begrenzt auf Mucosa/Submucosa durch eine lokale Tumoresektion geheilt werden können. Daher muss allen Patienten, bei denen beispielsweise im Rahmen einer Ileocoloskopie zufällig ein in der Regel noch sehr kleines Karzinoid entdeckt wird, eine rechtsseitige Hemikolektomie mit Entfernung der Bauhini'schen Klappe und des terminalen Ileums angeboten werden.

Da Dünndarmtumore multizentrisch auftreten können, und in 16- 29% der Fälle mit begleitenden nicht-neuroendokrinen Malignomen assoziiert sind, muss bei diesen Tumoren grundsätzlich nach synchronen Neubildungen gesucht werden. Nach Yantiss et al. (2003) weisen Patienten mit multiplen neuroendokrinen Tumoren des Ileums eine schlechtere Prognose auf als Patienten mit Solitärtumoren.

Tab.11: Prognosefaktoren bei Patienten mit neuroendokrinen Tumoren im Dünndarm
1. Faktoren assoziiert mit schlechter Prognose - Lebermetastasen - multipler Befall
2. Faktoren assoziiert mit einem aggressiveren klinischen Verlauf und Entwicklung von Lebermetastasen - Tumorgroße > 1 cm - erhöhte Mitoseaktivität - Angioinvasion - Infiltration der Lamina muscularis propria - funktionell aktiver Tumor

3.2.4. Neuroendokrine Tumoren des Colons

Ungefähr 7-8% aller NETs finden sich primär im Colon, überwiegend im rechten Hemicolon (v.a. im Zökum) mit einer abnehmenden Inzidenz von oral nach anal (Modlin et al. 2003). Sie machen weniger als 1% der im Colon vorkommenden Malignome aus und kommen bevorzugt bei älteren Patienten im 6. und 7. Lebensjahrzehnt vor (Modlin und Sandor 1997, Rosenberg und Welch 1985, Spread et al. 1994). Es besteht ein leichtes Überwiegen von Frauen (Modlin et al. 2003, Spread et al. 1994, Rosenberg und Welch 1985). Colon-NETs manifestieren sich klinisch meist erst in einem fortgeschrittenen Stadium durch intermittierende Bauchschmerzen, Gewichtsverlust, Schwäche und Symptome einer intestinalen Obstruktion seltener durch Blutungen oder Durchfälle (Spread et al. 1994, Rosenberg und Welch 1985). Sie werden häufig durch eine Koloskopie diagnostiziert. Das Karzinoidsyndrom ist mit einer Häufigkeit von ca. 3% selten (Spread et al. 1994). Tumoren des rechten Colon zählen zu den Midgut-Tumoren und haben eine bessere Prognose als Tumoren des Colon transversum und des Colon descendens.

Nach strukturellen Gesichtspunkten zeigen neuroendokrine Dickdarmtumore ein eher undifferenziertes Wachstumsmuster mit klinisch aggressiverem Verlauf. Gut differenzierte insuläre, trabekuläre oder glanduläre Muster sind im Colon seltener (Spread et al. 1994).

Die meisten Colon-NETs sind zum Diagnosezeitpunkt durchschnittlich 4,9-5,8 cm groß und haben in über 2/3 der Fälle bereits metastasiert (Ballatyne et al. 1992, Spread et al. 1994). Somit scheinen Tumorgöße und Invasion der muscularis propria als die zwei wichtigsten Prognoseparameter der intestinalen NETs in der Beurteilung der Colon-NETs und deren angemessene Therapie nur wenig hilfreich zu sein.

Spread et al. (1994) geben als prognostische Marker Wachstumsmuster, Mitoserate, Tumorstadium und histologische Differenzierung an. Tumorstadium, undifferenziertes Wachstumsmuster oder niedrige Tumorzelldifferenzierung und eine Mitoseaktivität >20 pro 10 HPF sind mit einer geringeren Überlebensrate assoziiert.

Da neuroendokrine Tumore des Colons meistens erst im fortgeschrittenen metastasierten Stadium (Metastasierungsrate 55-67%) symptomatisch werden, liegt die 5-Jahres-Überlebensrate durchschnittlich bei 20-42% (Modlin und Sandor 1997, Modlin et al.

2003, Rosenberrg und Welch 1985) und ist damit die schlechteste aller intestinalen NETs.

Die Prognose scheint sogar im Vergleich zu Adenokarzinomen etwas ungünstiger zu sein (Modlin et al. 2003, Spread et al. 1994). Man erklärt dies mit der Vermutung, dass einige in Wahrheit schlecht oder entdifferenzierte Colonkarzinome fälschlicherweise als neuroendokrine Tumore fehldiagnostiziert werden (Modlin et al. 2003).

Da entsprechend den publizierten Daten des Connecticut Tumorregisters (Ballatyne et al. 1992) bereits bei einer Tumorgöße < 2 cm in 17% Lymphknotenmetastasen zu finden sind, bei einem Tumordurchmesser von mehr als 2 cm in beinahe 80% der Fälle, sollten alle neuroendokrinen Dickdarmtumore nach den Richtlinien der onkologischen Colonchirurgie behandelt werden (Stinner et al. 1996). Grundsätzlich sollte auch immer nach synchronen intestinalen und extraintestinalen Neubildungen (20%) gesucht werden.

3.2.5. Neuroendokrine Tumoren des Rektums

Neuroendokrine Tumore des Rektums bilden mit 13,7% die dritthäufigste Lokalisation der gastrointestinalen NETs, jedoch nur 1-2% aller im Rektum vorkommenden Malignome. Das mittlere Alter der Patienten beträgt 56,2 Jahre, wobei beide Geschlechter gleich häufig betroffen sind (Modlin et al. 2003). Die Hälfte aller Rektum-NETs ist klinisch asymptomatisch und wird bei der Rektoskopie zufällig entdeckt. Ansonsten stehen Symptome wie Schmerzen, Obstipation, Pruritus und im speziellen transanale Blutabgänge als prognostisch ungünstiges Zeichen im Vordergrund (Gaffey et al. 1990). Das Karzinoidsyndrom fehlt sogar bei ausgedehnter Lebermetastasierung. Tumore dieser Lokalisation sind neben den üblichen Markern in 25% der Fälle mit erhöhtem CEA-Wert und in 80% mit einem erhöhten Spiegel der sauren Phosphatase assoziiert. Aus diesem Grund müssen NETs des Rektums in der Differentialdiagnose des Prostatakarzinoms und der verschiedenen Adenokarzinome des Gastrointestinaltrakts Berücksichtigung finden (Stinner et al. 1996). Begleitende nicht neuroendokrine Malignome kommen in 9,2% vor.

Gut differenzierte rektale NETs bestehen hauptsächlich aus L-Zellen, die Glukagon, PP und PYY-verwandte Peptide erzeugen. EC-Zellen kommen dort nur selten vor. Die Aggressivität dieser Tumore ist sehr unterschiedlich. Im klinischen Alltag wird daher die Diskussion um die angemessene Therapie von den bestehenden Einflussfaktoren bezüglich der Prognose bestimmt. Dagegen zeigen niedrig bis undifferenzierte NE-Karzinome vom kleinzelligen oder intermediären Typ in der Regel bereits zum Diagnosezeitpunkt Lebermetastasen und lassen bezüglich ihrer malignen Potenz und der generell schlechten Prognose keinen Zweifel (durchschnittliches Überleben ca. 5 Monate). Sie scheinen z.T. eine schlechtere Prognose als Adonokarzinome in einem vergleichbaren Stadium zu haben (Gaffey et al. 1990, Saclarides et al. 1994).

Verglichen mit Adenokarzinomen, scheinen gut differenzierte NETs des Rektums mit einem Gesamtmetastasierungspotential von 4-18% und einer 5-Jahresüberlebensrate von ca. 88,3% eine signifikant bessere Prognose und sogar die beste innerhalb der intestinalen NETs zu haben. Dies könnte mit der Entdeckung dieser Tumore in einem früheren Stadium zusammenhängen (Modlin et al. 2003).

Als Malignitätskriterien werden in der Literatur Tumorgröße > 2cm (Federspiel et al. 1990, Jetmore et al. 1992, Naunheim et al. 1983, Telekey et al. 1992), Invasion der muscularis propria (Federspiel et al. 1990, Jetmore et al. 1992, Naunheim et al. 1983, Telekey et al. 1992), Mitoseaktivität > 2 pro 10 HPF (Federspiel et al. 1990), DNA-Aneuploidie (Tsioulis et al. 1991), das Vorhandensein von Symptomen zum Diagnosezeitpunkt wie transanale Blutabgänge als klinisches Zeichen von Mukosaoberflächen-Ulzerationen (Burke et al. 1987, Federspiel et al. 1990) und atypische Histologie (Koura et al. 1997) angegeben, wobei Tumorgröße und Muscularis-Beteiligung als die wichtigsten Prognosefaktoren gelten (Naunheim et al. 1983, Telekey et al. 1992). In den Untersuchungen von Naunheim et al. (1983) konnten durch die kombinierte Anwendung dieser beiden Kriterien 94% der aggressiven Rektum-NETs identifiziert werden. Die von Tsioulis et al. (1991) postulierte Anwendung der DNA-Ploidie als ein prognostisch relevanter Marker konnte in den aktuelleren Untersuchungen nicht bestätigt werden (Fitzgerald et al. 1996). Koura et al. (1997) berichteten bei Patienten mit einer atypischen Tumorhistologie und einer Läsionsgröße zwischen 1 - 2 cm von einer Metastasierungsrate von 50%. Somit hätten Tumore > 1 cm mit atypischer Histologie ein aggressiveres Verhalten.

Während bei Tumoren > 2 cm und solchen, die eine Infiltration der muscularis propria aufweisen ein allgemeiner Konsens bezüglich der Malignität besteht, ist die Diskussion um die Behandlung der Rektum-NETs < 2 cm insbesondere ohne gleichzeitige Muscularisinvasion nicht abgeschlossen.

Die meisten Autoren sehen bei Läsionen < 1 cm (80% der Fälle) aufgrund des geringen Metastasierungsrisikos in weniger als 2% eine lokale endoskopische Entfernung als ausreichend (Stinner et al. 1996). Andere berichten von Metastasierung oder Muscularisinvasionen in bis zu 25% der Fälle (Heah et al. 2001, Koura et al. 1997, Schindl et al. 1998). Heah et al. (2001) sehen die Tumorgröße als Malignitätskriterium als ungeeignet an. Vielmehr sollten bei diesen Tumoren die Invasionstiefe und/oder der Befall der regionären Lymphknoten im Vordergrund stehen um eventuell eine transanale Vollwandexzision als kurative Behandlung der aggressiveren Fälle in Erwägung zu ziehen. Auch die Empfehlungen für Tumore > 2 cm (Metastasierungsrisiko ca. 60-80% (Modlin et al. 2003)) sind nicht einheitlich. Bei jungen Patienten mit nicht nachgewiesenen Lymphknotenmetastasen wird man sich eher zu einer onkologisch orientierten Rektumresektion entschließen, während bei älteren Patienten mit nachweisbarer Metastasierung infolge der fehlenden kurativen Behandlungsmöglichkeiten von einer ausgedehnten Operation eher abgesehen wird (Stinner et al. 1996). Die 5-Jahres Überlebensrate beträgt bei Patienten mit nicht metastasierten neuroendokrinen Rektumtumoren > 2 cm 25% (Koura et al. 1997).

3.2.6. Neuroendokrine Tumoren der Appendix

Obwohl neuroendokrine Tumoren der Appendix längere Zeit als die häufigsten NETs angesehen wurden, hat deren relative Häufigkeit über die letzten Jahrzehnte abgenommen (von 43,9% auf 2,43% aller gastrointestinalen NETs in der späten SEER-Studie). Dies kann methodologische Ursachen haben oder auch auf den Rückgang der Inzidenz der primären Appendektomie um etwa 20% zurückzuführen sein (Modlin et al. 2003). In einer retrospektiven Analyse von 1.570 neuroendokrinen Appendixtumoren umfassen sie 18,9% aller NETs. Da sie meistens asymptomatisch bleiben, ist die genaue Häufigkeit jedoch nicht bekannt. In der Autopsiestudie von Berge und Linell

(1976) wurde sie mit 0,04% aller autopsierten Verstorbenen in einer 12-Jahres-Periode ermittelt. Die stärkere Betroffenheit des weiblichen Geschlechts wird von vielen Autoren mit der größeren Häufigkeit der beispielsweise laparoskopischen Eingriffe bei Frauen in Zusammenhang gebracht. Das durchschnittliche Manifestationsalter liegt mit 42,2-49,3 Jahren niedrig (Modlin und Sandor 1997, Modlin et al. 2003, Stinner et al. 1996). Kinder können auch betroffen sein.

Neuroendokrine Appendixumtore haben trotz der in ca. 18% koinzidierend auftretenden anderen Neoplasien mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von 71% (über alle Stadien) nach den rektalen und bronchopulmonalen NETs die beste Prognose (Modlin et al. 2003). Mehr als 70% sind kleiner als 1 cm mit einem Metastasierungsrisiko von 0% (im Vergleich zu ca. 5-22% bei Neuroendokrinen Dünndarmtumoren < 1 cm) (Moertel et al. 1987, Roggo et al. 1993). Erst bei einer Tumorgröße von mehr als 2 cm sind mit einer Wahrscheinlichkeit von 30–60% Metastasen zu erwarten (Moertel et al. 1987, Roggo et al. 1993). Hinzu kommt, dass ca. 60-70% bzw. 5-21% der neuroendokrinen Appendixumtore an der Spitze bzw. im mittleren Drittel vorkommen und somit einer einfachen Appendektomie als definitiver Therapie gut zugänglich sind. Nur etwa 7-10% sind an der Basis lokalisiert und haben ein höheres Risiko weitere Strukturen zu infiltrieren. Dies könnte zu dem klinischen Bild einer Appendizitis führen. Die gute Prognose der neuroendokrinen Appendixumtore könnte darüber hinaus darauf zurückzuführen sein, dass sie im Gegensatz zu anderen neuroendokrinen Tumoren nicht von epithelialen sondern von subepithelialen neuroendokrinen Zellen abstammen. Das Karzinoidsyndrom ist bei NETs der Appendix sehr selten und ist in der Regel mit massiven Leber- oder Peritonealmetastasen assoziiert.

Zusammenfassend sind die Größe des Primärtumors, Infiltration der Mesoappendix und Metastasierung als entscheidende prognostische Marker zu werten. Weitere Beurteilungskriterien sind Angioinvasion und Tumorlokalisation (Appendixspitze oder dicht an der Basis) (Moertel et al. 1987, Rindi et al. 1998, Roggo et al. 1993). Eine Invasion der muscularis propria ist prognostisch von geringer Bedeutung, da die meisten Appendix-NETs eine tiefe Tumorerinvasion durch die gesamte Appendixwand aufweisen (Moertel et al. 1987, Roggo et al. 1993). Bei funktionell inaktiven Läsionen ohne Angioinvasion mit Begrenzung auf Appendixwand und einer Tumorgröße < 2 cm ist in der Regel eine einfache Appendektomie ausreichend. Die Basis muss tumorfrei

sein. Bei größeren Tumoren (> 2 cm) oder Infiltration der Mesoappendix bzw. dem Vorliegen von Metastasen ist eine rechtsseitige Hemikolektomie erforderlich. Im Graubereich zwischen 1 und 2 cm Tumorgöße begrenzt auf die Appendix bei gleichzeitigem Vorliegen von Angioinvasion oder Tumorlokalisation dicht an der Basis muss individuell entschieden werden. Dabei ist bei jungen Patienten eher die Indikation für eine großzügige Resektion zu stellen. Bei älteren Patienten ist eine Nutzen-Risiko-Abwägung der ausgedehnten Operation erforderlich (Moertel et al. 1987, Roggo et al. 1993, Stinner et al. 1996).

Interessanterweise waren in den Untersuchungen von Moertel Patienten mit metastasierten neuroendokrinen Appendixtumoren jünger (29 Jahren) als diejenigen mit kleinen benignen Läsionen (42 Jahren) (Moertel et al. 1987). Die 5-Jahres-Überlebensrate beträgt bei Patienten mit lokal begrenzten Läsionen 94%, während regional- bzw. fernmetastasierte Tumore mit einer Überlebensrate von 85 bzw. 34% eine signifikant schlechtere Prognose aufweisen (Modlin und Sandor 1997, Sandor und Modlin 1998).

4. Eigene Befunde und Untersuchungen

4.1. Patienten

In den letzten 20 Jahren wurden in der Universitätsklinik Marburg mehr als 1000 Patienten mit neuroendokrinen, gastroenteropankreatischen Tumoren vorstellig. Davon wurden bislang mehr als 600 Patienten in einer Datenbank registriert. Allerdings wurden eine Reihe dieser Patienten nur einmal im Rahmen eines Konsils gesehen, so dass von ihnen lediglich 1-2 hausinterne röntgenologische bzw. bildgebende Untersuchungsbefunde vorlagen. Auch war ein Teil der Patienten mit für die Anforderungen dieser Studie insuffizienten bildgebenden Techniken untersucht worden oder die Röntgenbilder waren zum Untersuchungszeitpunkt außer Haus befindlich oder nicht mehr verfügbar. Selbst bei vorliegendem adäquatem Bildmaterial war es nicht bei allen Patienten möglich, aus den Unterlagen eine Bestimmung des Wachstumsverlaufes zu ermitteln (z.B. wegen Peritonealkarzinose, sehr diffuse Metastasierung, Wechsel zwischen verschiedenen bildgebenden Untersuchungstechniken, schlechte Vergleichbarkeit von CT/MRT-Bildern, die mit Geräten älterer und neuerer Generation durchgeführt wurden). Durch die Festlegung definierter Untersuchungsabstände wurde die Zahl der für die Studie geeigneten Patienten noch weiter reduziert.

Im Rahmen der vorliegenden Studie wurden letztlich Daten von 84 Patienten, die an metastasierten oder lokal fortgeschrittenen neuroendokrinen Tumoren litten und in den Jahren 1995 bis 2003 behandelt worden waren, retrospektiv analysiert. Von den Patienten lagen Paraffinblöcke ihrer Tumorgewebe vor. Es handelte sich um Tumorproben von 46 männlichen und 38 weiblichen Patienten mit einem durchschnittlichen Alter von $55,0 \pm 12,7$ Jahren. Bei den untersuchten neuroendokrinen Tumoren handelte es sich in fast allen Fällen um klassische neuroendokrine Tumoren und nur in einem Fall um einen entdifferenzierten neuroendokrinen Tumor.

In dieser Untersuchung wurden eine Methode zur Wachstumsbeschreibung von Tumoren auf der Basis der bekannten WHO-Response-Kriterien in Form einer Zuordnung in sog. Wachstumsgruppen verwendet.

4.2. Radiologische Bildgebung

Alle Patienten wurden mittels Computertomographie oder Magnetresonanztomographie hinsichtlich Lokalisation und Ausdehnung der Tumorerkrankung genau untersucht. Anhand der WHO-Tumor-Response-Kriterien (s. Kap. 4.3.) wurde durch zweidimensionale Ausmessung zweier senkrecht aufeinander stehender Durchmesser einer definierten Referenzläsion im Verlauf der Tumorerkrankung der Wachstumsprozess der Tumorfäche quantifiziert.

Für die Festlegung der Referenzläsion wurde nach Einschätzung mehrerer, erfahrener Radiologen jener Tumorherd verwendet, der den Krankheitsverlauf am besten einschätzen ließ. Diese Referenzläsion wurde von weiteren nachweisbaren Tumorherden abgegrenzt. Stellte sich im Beobachtungsverlauf eine andere Tumorerkrankung als sinnvoller für die Wachstumsbeschreibung heraus, wurde die Referenzläsion ggf. gewechselt. Gemäß dieser Zuordnung wurden am häufigsten Referenzläsionen im Bereich der Leber lokalisiert, gefolgt von Referenzläsionen in mesenterialen Lymphknoten. Bei sechs Patienten wurde ein fortgeschrittenes Tumorerzidiv als Referenzläsion benutzt.

4.3. WHO-Response-Kriterien und Definition von Wachstumsgruppen

Die Wachstumsbeurteilung der Patienten erfolgt anhand einer Einteilung in regrediente, stabile oder progrediente Tumorerkrankungen, wobei die definierte Referenzläsion dafür die Grundlage bildet. Dabei gilt eine Regression als eine Abnahme der Tumorgöße um mindestens 50%. Der Verlauf wird als stabil eingeschätzt, wenn die Tumorgöße sich um bis zu 50% reduziert oder um bis zu 25% zunimmt. Als progredient wird die Tumorerkrankung definiert, wenn sich die Referenzläsion um mehr als 25% vergrößert oder neue Tumorerkrankungen gefunden werden.

Diese WHO-Response-Kriterien-Klassifikation bezieht sich auf Tumoren jeglicher Größenordnung. Da jedoch kleinere Tumoren mit einer Fläche $< 1 \text{ cm}^2$ schon bei geringsten Größenveränderungen die obigen Prognosekriterien erfüllen würden, während die Messgenauigkeit der radiologischen Verfahren für diese Bewertung noch zu niedrig ist, wurde für die vorliegende Arbeit nur eine Referenzläsion verwendet, die

eine Mindestfläche von 1 cm^2 aufwies. Erst ab einem Flächenzuwachs von mehr als 25% gegenüber dieser sicher ausmessbaren Mindestfläche wurde deshalb in der vorliegenden Studie eine progrediente Tumorerkrankung angenommen. Somit wird in dieser Untersuchung die Größenzunahme einer Referenzläsion z.B. von $0,6 \text{ cm}^2$ auf 1 cm^2 trotz des erfüllten 25%-Progressions-Kriteriums der WHO nicht als Progression gewertet. Erst bei einem sicher messbaren Zuwachs auf $1,25 \text{ cm}^2$ wurde von einer Tumorprogression ausgegangen.

Zusätzlich stellte sich die Frage, ob bei der Feststellung einer neuen Läsion, die im Grenzbereich der Messgenauigkeit ($< 1 \text{ cm}^2$) festgestellt wurde, tatsächlich von einer Progression auszugehen war. Die Entscheidung, ob die Tumorerkrankung bzw. – progression als entsprechend schwerwiegend einzustufen war, wurde dann durch einen erfahrenen Radiologen von Fall zu Fall entschieden.

Im Rahmen der Studie sollten Wachstumskriterien ausgearbeitet werden, die zu jedem Zeitpunkt des Krankheitsverlaufes eine Bewertung der Prognose und einer darauf basierenden Therapieentscheidung ermöglichen sollten. Dabei sollte eine Methode gefunden werden, die die aktuelle Tumorgroße, die vorherigen Messwerte der Tumorgroße wie auch das verstrichene Zeitintervall zur Beurteilung des Wachstumsverhaltens heranzieht. Als Möglichkeit wurde eine Einteilung der Patienten in drei verschiedene Wachstumsgruppen vorgenommen:

1. langsam wachsender Tumor (Wachstumsgruppe 0): in den letzten 12 Monaten der Tumorentwicklung lässt sich keine Progression nachweisen.
2. mittelschnell wachsender Tumor (Wachstumsgruppe 1): Vorliegen einer Progression innerhalb der letzten 12 Monate der Tumorentwicklung.
3. schnell wachsender Tumor (Wachstumsgruppe 2): Vorliegen einer Progression innerhalb der letzten 6 Monate der Tumorentwicklung.

Um eine eindeutige Zuordnung der Patienten in eine der drei Wachstumsgruppen vornehmen zu können, ist im Idealfall eine systematische radiologische Beobachtung nach jeweils 3 Monaten erforderlich. In der Praxis lassen sich die Patienten aber nicht in diesem Zeitintervall termingenau einbestellen. Deshalb ergab sich das Problem der zeitlichen Zuordnung bei denjenigen Patienten, die sich nicht innerhalb des vorgegebenen Zeitrasters zur radiologischen Untersuchung einbestellen ließen. Hier wurde dann das

ursprüngliche 3-Monats-Zeitraster abgeschwächt. Dies erschien zulässig, da je nach Krankheitsverlauf für die Zuordnung zur Wachstumsgruppe eine spezifische Anzahl und Dichte von Voruntersuchungen ausreichend erscheint. So genügen z.B. für die Einstufung in Wachstumsgruppe 0 prinzipiell zwei Messzeitpunkte im Abstand von 12 Monaten, während eine Zuordnung in die Wachstumsgruppe 1 höhere Anforderungen notwendig macht. Die Qualitätsanforderungen für den Eintrag oder den Ausschluss der Patienten in die jeweiligen Wachstumsgruppen bei nicht genauer Erfüllung des ursprünglichen 3-Monats-Zeitrasters lauteten demnach wie folgt:

1. Eintrag/Ausschluss in Wachstumsgruppe 0 (langsam wachsender Tumor):

- stabile Vorphase von mindestens 10 Monaten
- wird gegenüber einem Messzeitpunkt im Abstand von mehr als 12 Monaten eine Progression festgestellt, während innerhalb des letzten 6-Monats-Zeitintervalls keine Progression vorliegt, ist eine eindeutige Zuordnung zur Wachstumsgruppe 0 nicht möglich. Der Patient ist dann nicht beurteilbar.
- liegt im Vergleich zu einem Messzeitpunkt, der mehr als 12 Monate zurück liegt, eine Progression vor und befindet sich die stabile Vorphase innerhalb eines Zeitraums der letzten neun verstrichenen Monate und beträgt der Abstand zwischen diesen beiden Voruntersuchungen mehr als 6 Monate, so ist eine Differenzierung von einem langsam wachsenden zu einem schneller wachsenden Tumor nicht möglich. Der Patient ist dann nicht beurteilbar.

2. Ausschluss aus Wachstumsgruppe 1 (mittelschnell wachsender Tumor):

- wird eine Progression im Vergleich zur letzten Voruntersuchung, die mehr als 6 Monate zurückliegt, festgestellt und liegen zwischen beiden Zeitpunkten keine weiteren Daten vor, ist aufgrund mangelnder Daten keine Einteilung des Patienten möglich. Der Patient ist nicht beurteilbar.
- Wird bei der aktuellen Untersuchung im Vergleich zu einer zwischen 6 bis 12 Monate zurückliegenden Voruntersuchung eine Progression festgestellt und befindet sich eine stabile Vorphase innerhalb eines maximal 3 Monate zurückliegenden Zeitraums und beträgt der Abstand zwischen diesen Untersuchungen

mehr als 6 Monate, ist eine Differenzierung zwischen mittelschnell und langsam wachsendem Tumor nicht möglich. Der Patient ist nicht beurteilbar.

Das Progressions-Kriterium selbst wurde zu jedem einzelnen Untersuchungszeitpunkt des Patienten neu beurteilt. Dabei wurde zwischen dem Vorliegen oder Fehlen einer Progression des Tumorleidens differenziert. Eine Progression war definitionsgemäß als eine Zunahme der Tumorfläche von mehr als 25% bzw. als ein Neuauftreten einer Tumorerläsion definiert. War im bisherigen Wachstumsverlauf bereits schon einmal eine Progression festgestellt worden, wurde die aktuelle GröÙe der Referenzläsion mit dem Flächenwert dieser letzten Progression verglichen, um ggf. eine weitere Progression festzustellen.

4.4. KI67

Beim KI67-Test reagiert ein monoklonaler Antikörper mit einem Antigen im Zellkern der proliferierenden menschlichen Zelle. Die KI67 Expression findet in der späten G1-Phase, der S-, M- und G2-Phase statt, jedoch kann KI67 während der G0-Phase nicht nachgewiesen werden. In dieser Studie wurde die Zahl KI67-positiver Zellen pro 10 HPF (Gesichtsfelder) ermittelt.

4.5. Statistische Methoden

Die Daten wurden mittels des Programms EXCEL erfasst und später unter Zuhilfenahme des Programmes SAS ausgewertet. Dabei wurden beschreibende Statistiken (Mittelwert/MW, Standardabweichung/SD, Median/Med, Minimum/Min und Maximum/Max) benutzt. Als Signifikanzprüfungsverfahren wurden nichtparametrische Verfahren (Kruskal-Wallis-Test, Mann-Whitney-Test, χ^2 -Test) verwendet. Die Überlebenszeitanalyse erfolgte mit Kaplan-Meier-Log-Rank-Test. Das Signifikanzniveau wurde auf $p \leq 0,05$ gesetzt.

5. Ergebnisse

5.1. Beschreibung des Patientenkollektivs

In die vorliegende Studie wurden 84 Patienten aufgenommen. Es handelte sich um 46 männliche (54,8%) und 38 weibliche (45,2%) Patienten mit einem durchschnittlichen Alter zum Zeitpunkt der Tumordiagnose von $55,0 \pm 12,7$ Jahren (Median 56,8 Jahren), wobei der jüngste Patient 17,5 Jahre und der älteste Patient 75,4 Jahre war. Ein signifikanter Altersunterschied zwischen männlichen und weiblichen Patienten konnte nicht nachgewiesen werden (t-Test: $p = 0,357$).

Wie die nachfolgende Abbildung demonstriert, dominierten im Patientenkollektiv die 51-60jährigen Patienten (33,3%), gefolgt von den 61-70jährigen (28,6%) und den 41-50jährigen (16,7%). Ältere Patienten im Alter von 71 Jahren oder mehr waren selten (8,3%) wie auch jüngere Patienten in den unteren Altersgruppen nur prozentual zwischen 2,4% (11-20 Jahre), 3,6% (21-30 Jahre) und 7,1% (31-40 Jahre) des Gesamtkollektivs repräsentierten.

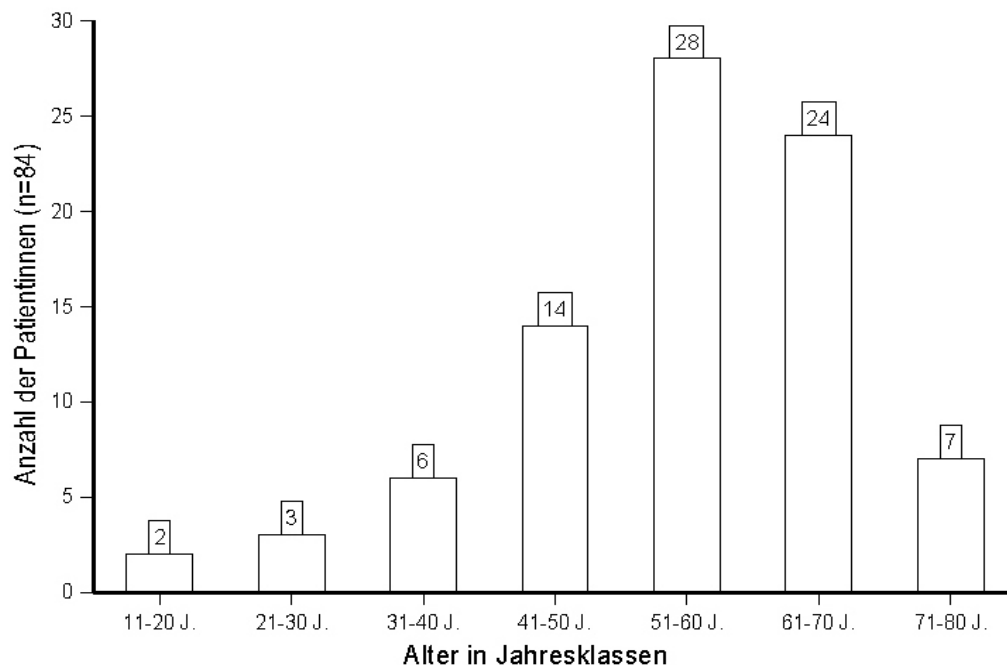


Abbildung 4: Altersverteilung im Gesamtkollektiv (10-Jahres-Klassen)

Beim Vergleich des Alters der Patienten zum Zeitpunkt der Diagnose des neuroendokrinen Tumors fand sich ein fast signifikanter Altersunterschied zwischen den Patienten mit Karzinoid-Syndrom, funktionell nicht aktivem Tumor und Gastrinom des Pankreas, wobei die Patienten mit Karzinoid-Syndrom mit 59,4 Jahren am ältesten und jene mit Gastrinom am jüngsten waren (Kruskal-Wallis: $p = 0,0620$) - siehe Tabelle 12.

Tab.12: Altersverteilung im Gesamtkollektiv in Abhängigkeit vom neuroendokrinen Tumor				
Neuroendokriner Tumor	n	MW \pm SD	Median	Min.-Max.
Karzinoid-Syndrom	31	59,4 \pm 8,4	59,4	42,9 - 74,6
funktionell nicht aktiver Tumor	47	53,0 \pm 14,0	56,0	17,5 - 75,4
Gastrinom des Pankreas ¹⁾	5	47,0 \pm 16,4	40,6	33,9 - 72,4
VIPom des Pankreas ¹⁾	1	50,6		

¹⁾ forgut-Tumoren

Die Erstdiagnose des neuroendokrinen Tumors wurde bei den Patienten in einem Zeitraum gestellt, der zwischen Februar 1975 bis Februar 2002 lag. Die Patienten wurden mindestens zweimal radiologisch nachuntersucht. Im gesamten Beobachtungszeitraum nahm diese Zahl ab, da immer neue Patienten in die Studie aufrückten, deren Beobachtungsperiode bis zum Abschlusstermin naturgemäß kürzer wurde (s. Abbildung 5).

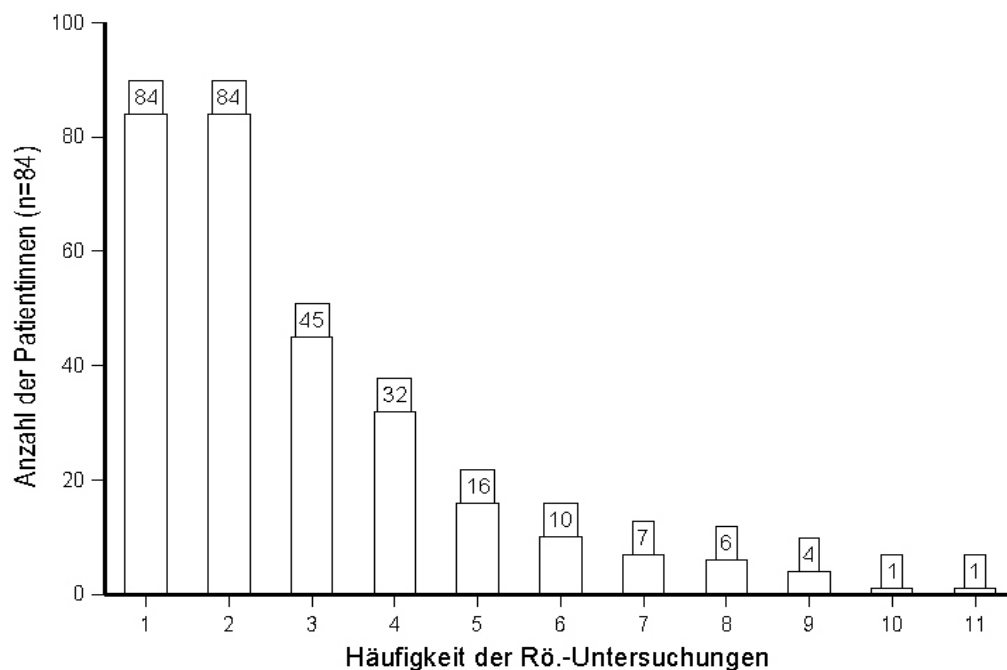


Abbildung 5: Häufigkeit röntgenologischer Untersuchungen der Patienten im Beobachtungszeitraum

Der gesamte Beobachtungszeitraum zwischen der Tumordiagnose und der letzten Datenerhebung bei den 84 Patienten betrug im Mittel $854 \pm 13,16$ Tage (Median 355 Tage). Es bestand kein signifikanter Unterschied zwischen den Geschlechtern (Mann-Whitney: $p = 0,2594$) – vgl. auch Tab. 13.

Tab.13: Dauer der Nachbeobachtung im Gesamtkollektiv, getrennt nach den Geschlechtergruppen							
Zeitspanne d. Follow-up	Männer		Frauen		p-Wert ¹⁾	alle Patienten	
	n	%	n	%		n	%
≤ 1 Jahr	25	54,3	18	47,4	0,7950	43	51,2
1-2 Jahre	7	15,2	6	15,8		13	15,5
≥ 2 Jahre	14	30,5	14	36,8		28	33,3

¹⁾ Chi²-Test

5.2. Tumordiagnose, Tumorlokalisation und Metastasierungsmuster in Abhängigkeit vom Alter und Geschlecht der Patienten

Die Tumordiagnosen waren im männlichen und weiblichen Kollektiv etwas unterschiedlich verteilt. Bei den männlichen Patienten war ein Karzinoid-Syndrom seltener als bei den weiblichen Patienten (32,6% vs. 42,1%), hingegen ein funktionell nicht aktiver Tumor häufiger als bei den weiblichen Patienten (58,7% vs. 52,6%). Gastrinome des Pankreas waren in beiden Geschlechtergruppen nahezu gleich häufig (6,5% vs. 5,3%). Das VIPom des Pankreas betraf nur einen männlichen Patienten (s. Tab. 14).

Tab.14: Tumordiagnose in Abhängigkeit vom Geschlecht				
Tumordiagnose	Männer (n=46)		Frauen (n=38)	
	n	%	n	%
Karzinoid-Syndrom	15	32,6	16	42,1
funktionell nicht aktiver Tumor	27	58,7	20	52,6
Gastrinom des Pankreas ¹⁾	3	6,5	2	5,3
VIPom des Pankreas ¹⁾	1	2,2	-	-

¹⁾ forgut-Tumoren

Das Alter der Patienten unterschied sich nicht signifikant zwischen den vier Tumordiagnosen (Kruskal-Wallis: $p = 0,1044$), obwohl die Patienten mit Gastrinom im Mittel am jüngsten (47 Jahre) und jene mit Karzinoid-Syndrom am ältesten (59,4 Jahre) waren (s. Tab. 15).

Tab.15: Tumordiagnose in Abhängigkeit vom Alter der Patienten			
Tumordiagnose	Alter der Patienten		
	MW \pm SD	Median	Min - Max
Karzinoid-Syndrom (n=31)	59,4 \pm 8,3	59,3	42,9 – 74,6
funktionell nicht aktiver Tumor (n=47)	53,0 \pm 14,0	56,0	17,5 – 75,4
Gastrinom des Pankreas ¹⁾ (n=5)	47,0 \pm 16,4	40,6	33,9 – 72,4
VIPom des Pankreas ¹⁾ (n=1)	50,6	-	-

¹⁾ forgut-Tumoren

Funktionell inaktive neuroendokrine Tumoren des Pankreas und des Jejunum/Ileum fanden sich bei Frauen etwas häufiger als bei Männern (44,7% vs. 39,1% bzw. 34,3% vs. 30,5%). Tumoren unbekannter Lokalisation waren hingegen bei Männern etwas häufiger als bei Frauen (21,7% vs. 18,4%). Endokrine Tumoren des Duodenum und des Coecum bzw. Colon ascendens traten nur bei Männern auf, während endokrine Tumoren des Appendix nur bei Frauen anzutreffen waren (s. Tab. 16).

Tab.16: Tumorlokalisation in Abhängigkeit vom Geschlecht				
Tumorlokalisation	Männer (n=46)		Frauen (n=38)	
	n	%	n	%
Pankreas ^{1) 4)}	18	39,1	17	44,7
Duodenum ¹⁾	1	2,2	-	-
Jejunum/Ileum ^{2) 4)}	14	30,5	13	34,3
Appendix ²⁾	-	-	1	2,6
Ceocum/Colon ascendens ²⁾	3	6,5	-	-
unbekannte Lokalisation ³⁾	10	21,7	7	18,4

¹⁾ foregut-Tumoren; ²⁾ midgut-Tumoren; ³⁾ davon 8 midgut-Tumoren und 9 Tumoren ohne Angabe

⁴⁾ neuroendokriner Tumor ist in allen Fällen funktionell inaktiv

Das Alter der Patienten unterschied sich signifikant zwischen den verschiedenen Tumorlokalisationen (Kruskal-Wallis: $p = 0,0001$). Patienten mit Pankreastumoren waren am jüngsten, Patienten mit unbekannter Lokalisation des Tumors sowie endokrinen Tumoren im Bereich des Coecum und Colon ascendens am ältesten (s. Tab. 17).

Tab.17: Tumorlokalisation in Abhängigkeit vom Alter der Patienten			
Tumorlokalisation	Alter der Patienten		
	MW \pm SD	Median	Min - Max
Pankreas (n=35)	47,8 \pm 13,1	50,6	17,5 - 72,4
Duodenum (n=1)	39,7	-	-
Jejunum/Ileum (n=27)	59,6 \pm 8,6	59,4	42,9 - 73,8
Appendix (n=1)	65,9	-	-
Ceocum/Colon asc. (n=3)	61,6 \pm 9,7	61,5	51,9 - 71,3
unbekannte Lokalisation (n=17)	61,4 \pm 10,9	63,4	29,8 - 75,4

Das Metastasierungsmuster war bei den beiden Tumordiagnosegruppen mit den größten Patientenzahlen (Karzinoid-Syndrom und funktionell nicht aktiver Tumor) unterschiedlich. Patienten mit Karzinoid-Syndrom hatten definitionsgemäß Lebermetastasen, jene mit funktionell inaktivem Tumor fast ebenso häufig (95,7%). Lymphknotenmetastasen fanden sich bei Patienten mit Karzinoid-Syndrom deutlich häufiger (71%) als bei Patienten mit funktionell nicht aktivem Tumor (53,2%). Peritoneal-, Knochen- und Lungenmetastasen waren bei Patienten mit Karzinoidsyndrom deutlich häufiger anzutreffen als bei Patienten mit funktionell nicht aktivem Tumor (s. Tab. 18).

Tab.18: Tumordiagnose in Abhängigkeit vom Metastasierungsmuster														
Tumordiagnose	Metastase(n) in Organen													
	Leber		Lymph-Knoten		Peritoneum		Knochen		Lunge		ZNS		sonstige	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Karzinoid-Syndrom (n=31)	31	100	22	71,0	6	19,4	6	19,4	3	9,7	-	-	7	35,0
FNA-Tumor (n=47)	45	95,7	25	53,2	4	8,5	6	12,8	1	2,1	-	-	13	27,7
davon:														
Pankreas (28)	26	92,9	16	57,1	4	14,3	3	10,7	1	3,6	0	-	9	32,1
Duodenum (1)	1	100	0	-	0	-	0	-	-	-	0	-	0	-
Jejunum/Ileum (7)	7	100	5	71,4	0	-	0	-	-	-	0	-	1	14,3
Coecum/Col. asc. (2)	2	100	1	50,0	0	-	0	-	-	-	0	-	0	-
unbekannte Lok. (9)	9	100	3	33,3	0	-	3	33,3	-	-	0	-	3	33,3
Gastrinom (n=5)	4	80,0	2	40,0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
VIPom (n=1)	1	100	1	100	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Bemerkung: Pankreastumoren und Gastrinome des Pankreas sind sämtlich forgut-Tumoren

5.3. Tumorentität, -lokalisation und Klassifikation in Abhängigkeit von der Wachstumsgruppe

Die Wachstumsgeschwindigkeit wurde definitionsgemäß in drei Gruppen eingeteilt, wobei nach langsam, mittelschnell und schnell wachsenden Tumoren differenziert wurde. Da nur wenige Patienten (n=3) in der Gruppe der mittelschnell wachsenden Tumoren anzutreffen waren, wurden zum Zweck einer Signifikanzprüfung bzw. wegen der Notwendigkeit der Erreichung einer mit ausreichend Fällen besetzten Patientengruppe die Patienten mit mittelschnell und schnell wachsenden Tumoren zusammengefasst und ausgewertet. Für die Beschreibung der Ergebnisse wurde jedoch eine dreigeteilte Wachstumsgruppierung verwendet.

Die meisten Patienten zeigten einen schnell wachsenden Tumor (81%), gefolgt von Patienten mit langsam wachsendem (15,4%) und mittelschnell wachsendem Tumor (s. Tab. 19). Beim Vergleich der Tumordiagnosegruppen zeigte sich bei den langsam wachsenden Tumoren der höchste prozentuale Anteil bei den Gastrinomen, der geringste hingegen bei den funktionell inaktiven Tumoren. Bei den schnell wachsenden Tumoren wiederum war mit Ausnahme des Falles eines VIPoms der größte Anteil in der Gruppe der Patienten mit Karzinoid-Syndrom und der geringste bei Gastrinom-Patienten anzutreffen. Der Anteil von Tumoren mit bis zu zwei KI67 positiven Zellen und jener mit drei oder mehr KI67 positiven Zellen war in den drei Wachstumsgruppen ähnlich hoch. Schnell wachsende Tumoren wiesen in 72,2% bis zu zwei bzw. in 76,6% drei oder mehr KI67 positive Zellen auf (s. Tabelle 19).

Tab.19: Tumordiagnose im Gesamtkollektiv und den einzelnen Wachstumsgruppen sowie KI67 positive Zellen in Abhängigkeit von der Wachstumsgruppe								
Tumordiagnose	Wachstumsgruppe						Gesamtkollektiv	
	langsam wachsend		mittelschnell wachsend		schnell wachsend		n	%
	n	%	n	%	n	%		
Karzinoid-Syndrom	6	19,4	1	3,2	24	77,4	31	36,9
funktionell inaktiv	5	10,6	2	4,3	40	85,1	47	56,0
Gastrinom	2	40,0	-	-	3	60,0	5	6,0
VIPom	-	-	-	-	1	100	1	1,2
gesamt	13	15,4	3	3,6	68	81,0		
≤ 2 KI67 pos. Zellen	4	22,2	1	5,6	13	72,2	18	37,5
≥ 3 KI67 pos. Zellen	5	16,7	2	6,7	23	76,6	30	62,5
gesamt	9	18,8	3	6,3	36	75,0		

Fasst man die Gruppen der mittelschnell und schnell wachsenden Tumoren zusammen, so lag der Anteil mittelschnell/schnell wachsender Tumoren in der Gruppe der funktionell nicht aktiven Tumoren (89,4%) am höchsten, gefolgt von Karzinoid-Tumoren (80,6%) und Gastrinomen (60%). Das VIPom eines Patienten war ein schnell wachsender Tumor (s. Abb.6).

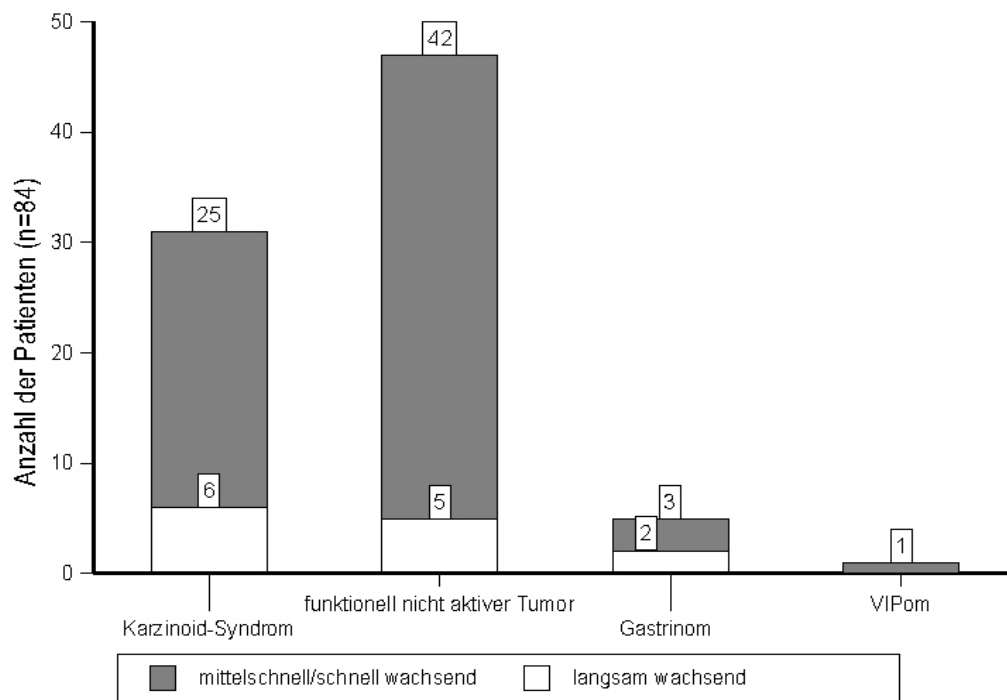


Abbildung 6: Verteilung mittelschnell/schnell sowie langsam wachsender Tumoren in den einzelnen Tumordiagnosegruppen

Die Wachstumsgeschwindigkeit war bei den meisten Tumorlokalisationen, bei denen genügend Patienten für die Auswertung zur Verfügung standen, hoch. Bei endokrinen Tumoren im Bereich des Pankreas, des Jejunum/Ileum und bei unbekannter Lokalisation war die Wachstumstendenz schnell (s. Tab. 20 und Abb.7).

Tab.20: Tumorlokalisation im Gesamtkollektiv und den einzelnen Wachstumsgruppen								
Tumorlokalisation	Wachstumsgruppe						Gesamtkollektiv	
	langsam wachsend		mittelschnell wachsend		schnell wachsend		n	%
	n	%	n	%	N	%		
Pankreas	5	14,3	2	5,7	28	80,0	35	41,7
Duodenum	-	-	-	-	1	100	1	1,2
Jejunum/Ileum	5	18,5	-	-	22	81,5	27	32,1
Appendix	-	-	1	100	-	-	1	1,2
Cecum/Colon asc.	-	-	-	-	3	100	3	3,6
unbekannte Lokalisat.	3	17,6	-	-	14	82,4	17	20,2
Gesamt	13	15,4	3	3,6	68	81,0		

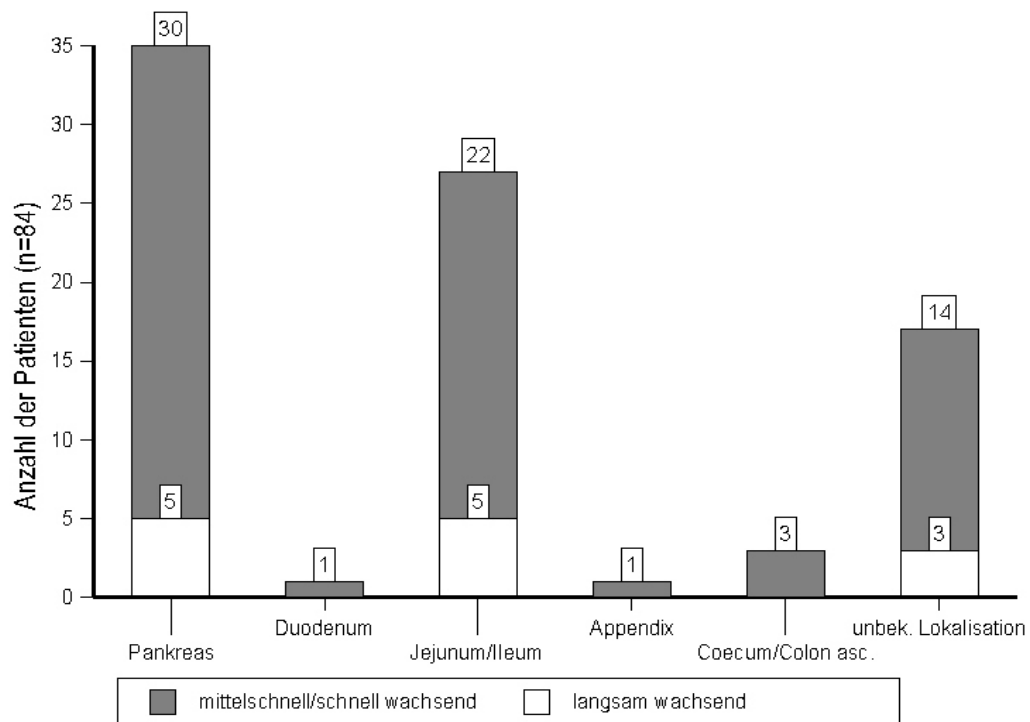


Abbildung 7: Wachstumsgeschwindigkeit (mittelschnell/schnell wachsend; langsam wachsend) in Abhängigkeit von der Tumorlokalisation

Zur Berechnung des Wachstumsverhaltens in Abhängigkeit von der Tumorklassifikation wurden die Patienten mit midgut-Tumoren und mit unbekannter Lokalisation des Primärtumors zusammengefasst, da hier die Wahrscheinlichkeit eines Tumorsprungs im Jejunum/Ileum hoch ist und die Prognose beider Tumoren nach Kirshbom et al. (1998) etwa gleich gut ist. Es zeigte sich weder bei den forgut- noch den midgut-Tumoren ein relevanter Unterschied der Verteilung der Wachstumsgruppen (s. Tab. 21). Ein signifikanter Unterschied (χ^2 : $p = 0,6318$) zwischen den Häufigkeiten fand sich nicht (siehe Abbildung 8).

Tab.21: Tumorklassifikation im Gesamtkollektiv und den einzelnen Wachstumsgruppen								
Tumorklassifikation	Wachstumsgruppe						Gesamtkollektiv	
	langsam wachsend		mittelschnell wachsend		Schnell wachsend		n	%
	n	%	n	%	n	%		
forgut	5	13,9	2	5,6	29	80,6	36	42,9
midgut ¹⁾	8	16,7	1	2,1	39	81,3	48	57,1
gesamt	13	15,5	3	3,6	68	81,0		

¹⁾ die Einteilung umfasst midgut-Tumoren und Tumoren mit unbekannter Lokalisation des Primärtumors

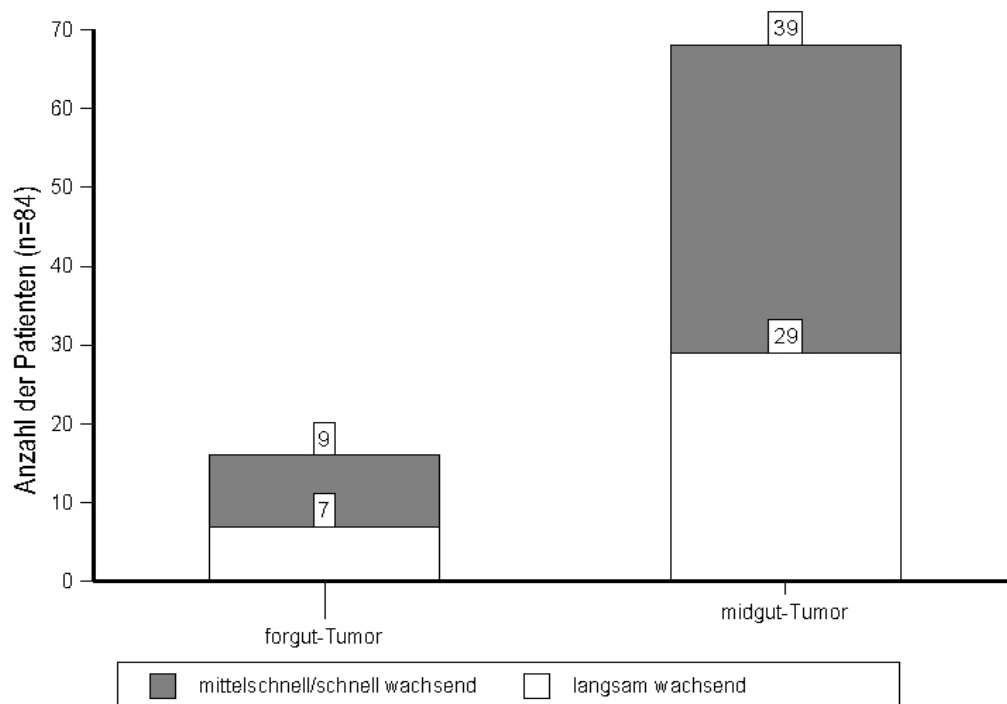


Abbildung 8: Wachstumsverhalten in Abhängigkeit von der Tumorklassifikation

Die Verteilung des Wachstumsverhaltens in Abhängigkeit vom Vorliegen und dem Ort der Metastasierung zeigt Tab. 22. Bei allen Tumoren, die zu Metastasen geführt hatten, überwogen erwartungsgemäß schnellwachsende Tumoren (80-83% der Fälle).

Tab. 22: Vorliegen von Metastasen im Gesamtkollektiv und den einzelnen Wachstumsgruppen								
Vorliegen von Metastasen	Wachstumsgruppe						Gesamtkollektiv	
	langsam wachsend		mittelschnell wachsend		schnell wachsend		n	%
	n	%	n	%	n	%		
Lebermetastase:								
- nein	1	33,3	-	-	2	66,7	3	3,6
- ja	12	14,8	3	3,7	66	81,5	81	96,4
Lymphknotenmetastase:								
- nein	5	14,7	1	2,9	28	82,4	34	40,5
- ja	8	16,0	2	4,0	40	80,0	50	59,5
Peritonealmetastasen:								
- nein	11	14,9	3	4,1	60	81,1	74	88,1
- ja	2	20,0	-	-	8	80,0	10	11,9
Knochenmetastasen:								
- nein	11	15,3	3	4,2	58	80,6	72	85,7
- ja	2	16,7	-	-	10	83,3	12	14,3
ZNS-Metastasen:								
- nein	13	15,5	3	3,6	68	81,0	84	100
- ja	-	-	-	-	-	-	-	-
sonstige Metastasen:								
- nein	10	15,6	2	3,1	52	81,3	64	76,2
- ja	3	15,0	1	5,0	16	80,0	20	23,8
Gesamt	13	15,4	3	3,6	68	81,0		

Eine detaillierte Aufstellung des kombinierten metastatischen Befalls der Organe in Abhängigkeit vom Wachstumsverhalten ist der Tabelle 23 zu entnehmen. Es zeigt sich, dass der Anteil schnell wachsender Tumoren bei Vorliegen einer ausschließlichen Lebermetastasierung, bei Metastasen in Leber+Lymphknoten oder Metastasen in Leber+Lymphknoten+sonstiger Lokalisation 78,3-83,3% betrug.

Tab.23: Metastasenkombinationen im Gesamtkollektiv und den einzelnen Wachstumsgruppen (geordnet nach Häufigkeit im Gesamtkollektiv)								
Metastasenkombination	Wachstumsgruppe						Gesamtkollektiv	
	langsam wachsend		mittelschnell wachsend		schnell wachsend		n	%
	n	%	n	%	n	%		
Leber und Lymphknoten	3	12,5	1	4,2	20	83,3	24	28,6
Lebermetastase	4	17,4	1	4,3	18	78,3	23	27,4
Metastase in Leber, Lymphknoten und sonstiger Lokalisation	1	10,0	1	10,0	8	80,0	10	11,9
Metastase in Leber, Lymphknoten und Knochen	1	25,0	-	-	3	75,0	4	4,8
Metastase in Leber und Knochen	1	33,3	-	-	2	66,7	3	3,6
Metastase in Leber und sonstiger Lokalisation	-	-	-	-	3	100	3	3,6
Metastase in Leber, Lymphknoten und Peritoneum	-	-	-	-	3	100	3	3,6
Metastase in Leber und Peritoneum	-	-	-	-	2	100	2	2,4
Metastase in Leber, Lymphknoten, Knochen und sonstiger Lokalisation	-	-	-	-	2	100	2	2,4
Metastase in Leber, Lymphknoten, Peritoneum und sonst. Lokalisation	1	50,0	-	-	1	50,0	2	2,4
Metastase in Leber, Knochen und Lunge	-	-	-	-	1	100	1	1,2
Metastase in Leber, Peritoneum und sonstiger Lokalisation	-	-	-	-	1	100	1	1,2
Metastase in Leber, Lymphknoten und Knochen	-	-	-	-	1	100	1	1,2
Metastase in Leber, Lymphknoten und Peritoneum	-	-	-	-	1	100	1	1,2
Metastase in Leber, Lymphknoten, Peritoneum, Lunge und sonst. Lokalisation	1	100	-	-	-	-	1	1,2
Lymphknotenmetastase	1	100	-	-	-	-	1	1,2
Metastase in Lymphknoten u. Knochen	-	-	-	-	1	100	1	1,2
sonstige Metastase	-	-	-	-	1	100	1	1,2

5.4. Histologische Klassifikation der Primär- und Referenzläsion in Abhängigkeit von der Wachstumsgruppe

Die histologische Untersuchung erbrachte bei 69 Patienten verwertbare Befunde. In 68 (98,6%) Fällen handelte es sich um klassische endokrine Tumoren, in einem weiteren Fall (1,4%) um einen entdifferenzierten Tumor.

Die Betrachtung der Wachstumsgeschwindigkeit in Abhängigkeit von der histologischen Klassifizierung erbrachte bei den klassischen endokrinen Tumoren in der Mehrzahl der Fälle schnell wachsende Tumoren (79,4%) und nur selten mittelschnell wachsende oder langsam wachsende Tumoren. Der Patient mit entdifferenziertem Tumor wies eine schnelle Wachstumsgeschwindigkeit auf (s. Tab. 24).

Tab.24: Histologische Klassifizierung des endokrinen Tumores in Abhängigkeit von den einzelnen Wachstumsgruppen								
Histologische Klassifizierung	Wachstumsgruppe						Gesamtkollektiv	
	langsam wachsend		mittelschnell wachsend		schnell wachsend		n	%
	n	%	n	%	n	%		
klassischer neuroendokriner Tumor	11	16,2	3	4,4	54	79,4	68	98,6
entdifferenzierter Tumor	-	-	-	-	1	100	1	1,4

5.5. Überlebenszeitanalysen

5.5.1. Lebensalter zum Ende des Untersuchungszeitraums

Zum Zeitpunkt des Untersuchungsendes waren von den 84 eingeschlossenen Patienten bereits 50 (59,5%) verstorben, während 34 (40,5%) bis dahin überlebt hatten. Das Alter unterschied sich nicht zwischen den verstorbenen und den noch lebenden Patienten (Kruskal-Wallis: $p = 0,6684$). In der Gruppe der noch lebenden Patienten fand sich kein Unterschied zwischen männlichen und weiblichen Patienten (Mann-Whitney: $p = 0,8487$) und ein entsprechender Unterschied fand sich auch nicht bei den bereits verstorbenen Patienten (Mann-Whitney: $p = 0,8808$), siehe auch Tabelle 25.

Tab.25: Überleben, Sterbe-/Lebensalter im Gesamtkollektiv und den Geschlechtergruppen zum Untersuchungsende						
	Männer		Frauen		Gesamtkollektiv	
Vitalstatus						
- Patient lebt	15	32,6%	19	50,0%	34	40,5%
- Patient verstorben	31	67,4%	19	50,0%	50	59,5%
Alter bei U.-Ende bei lebenden Pat.:						
- MW \pm SD	62,4 \pm 7,7		61,2 \pm 14,1		61,7 \pm 11,6	
- Median	64,1		62,9		63,0	
- Min-Max	48,5 - 73,6		36,6 - 78,9		36,6 - 78,9	
Alter bei U.-Ende bei verstorb. Pat.:						
- MW \pm SD	60,3 \pm 13,8		60,4 \pm 12,9		60,3 \pm 13,3	
- Median	62,7		61,1		61,6	
- Min-Max	17,8 - 80,4		21,1 - 77,9		17,8 - 80,4	

5.5.2. Überlebenszeit nach Diagnosestellung des Primärtumors

Die Überlebenszeit nach Diagnosestellung war bei den zu Untersuchungsende bereits verstorbenen Patienten signifikant (Mann-Whitney: $p < 0,001$) kürzer als bei den noch lebenden Patienten.

Weder bei den zum Untersuchungsende noch lebenden Patienten ($p = 0,8759$) noch den zu diesem Zeitpunkt bereits verstorbenen Patienten ($p = 0,0624$) fand sich ein signifikanter Unterschied der Überlebenszeit nach Diagnosestellung des neuroendokrinen Tumors zwischen den Geschlechtern, wobei bei den bereits verstorbenen Patienten der Unterschied noch knapp nicht signifikant war (s. Tabelle 26). Tendenziell betrachtet wiesen jedoch die Frauen eine deutlich längere Überlebenszeit nach Diagnosestellung auf, die knapp 25% über jener der Männer lag.

Tab.26: Überlebenszeit (Monate) nach Diagnosestellung des neuroendokrinen Tumors bei noch Lebenden und bereits Verstorbenen im Gesamtkollektiv und den Geschlechtergruppen zum Untersuchungsende			
	Männer	Frauen	Gesamtkollektiv
Überlebenszeit bei Unters.-Ende bei lebenden Pat.:			
- MW \pm SD	110,9 \pm 71,7	95,6 \pm 47,0	102,4 \pm 58,7
- Median	88,0	92,0	88,5
- Min-Max	39 - 344	10 - 237	10 - 344
Überlebenszeit bei Unters.-Ende bei verstorbenen Pat.:			
- MW \pm SD	46,4 \pm 45,3	60,3 \pm 35,8	51,6 \pm 42,1
- Median	38,0	51,5	40,5
- Min-Max	3 - 210	15 - 153	3 - 210

5.5.3. Überlebenszeit nach Diagnosestellung des neuroendokrinen Tumors in Abhängigkeit vom Geschlecht

Die mediane Überlebenszeit der männlichen Patienten betrug $60,0 \pm 4,6$ Monate ($KI_{95\%}$: 51-69 Monate) und lag damit noch nicht signifikant (Log-Rank: $p = 0,0758$) unter der medianen Überlebenszeit weiblicher Patienten ($99,0 \pm 17,9$ Monate; $KI_{95\%}$: 63,9-134,1 Monate).

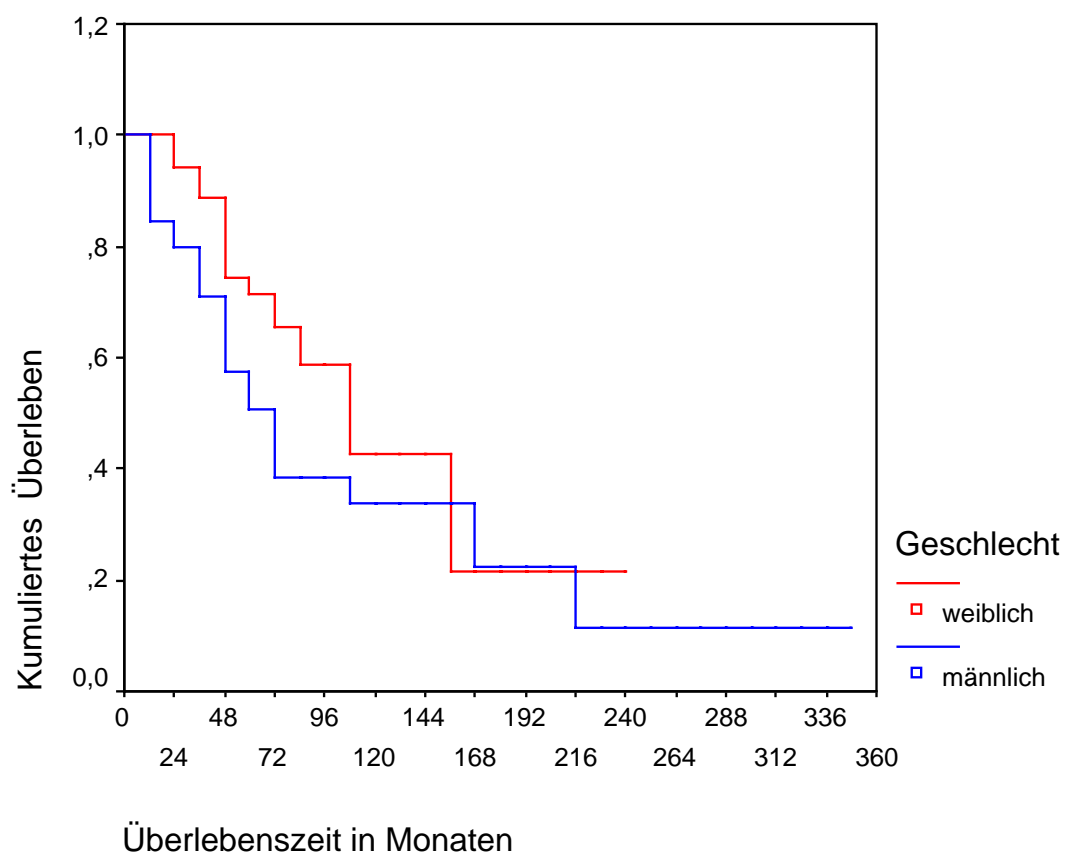


Abbildung 9: Überlebenszeit (Monate) nach Diagnosestellung des neuroendokrinen Tumors im Geschlechtervergleich

5.5.4. Überlebenszeit nach Diagnosestellung des neuroendokrinen Tumors in Abhängigkeit von der Altersklasse der Patienten

Zum Zweck der Analyse wurden die ursprünglich sieben Altersklassen der Patienten zum Diagnosezeitpunkt des endokrinen Tumors auf fünf reduziert. Ursache waren zu geringe Fallzahlen bei den 11-20 sowie 21-30jährigen Patienten. Es fand sich keine signifikante (Log-Rank: $p = 0,4678$) Differenz in der medianen Überlebenszeit:

- bis 40jährige Pat. (n=11): $96,0 \pm 32,7$ (KI_{95%}: 31,9 – 160,1 Monate)
- 41-50jährige Pat. (n=14): $153,0 \pm 50,7$ (KI_{95%}: 53,7 – 252,3 Monate)
- 51-60jährige Pat. (n=28): $66,0 \pm 8,8$ (KI_{95%}: 48,8 – 83,2 Monate)
- 61-70jährige Pat. (n=24): $75,0 \pm 21,9$ (KI_{95%}: 32,0 – 118,0 Monate)
- 71-80jährige Pat. (n=7): $55,0 \pm 19,6$ (KI_{95%}: 16,5 – 93,5 Monate).

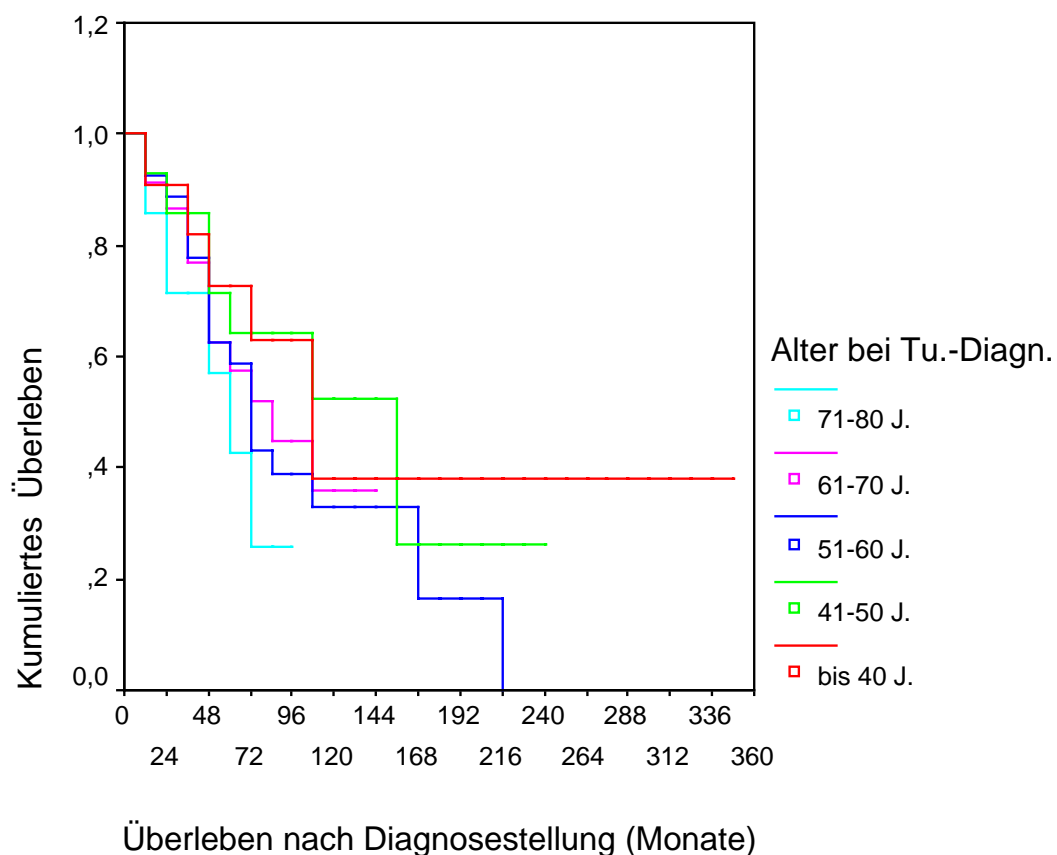


Abbildung 10: Überlebenszeit (Monate) nach Diagnosestellung des neuroendokrinen Tumors im Vergleich der Altersklassen (Alter bei Tumordiagnose)

5.5.5. Überlebenszeit nach Diagnosestellung des neuroendokrinen Tumors in Abhängigkeit von der Wachstumsgruppe

Die Zugehörigkeit zu einer der drei Wachstumsgruppen hatte erwartungsgemäß einen signifikanten Einfluss auf die Überlebenszeit nach Diagnosestellung (Log-Rank: 0,0116). Am kürzesten war die mediane Überlebenszeit bei Patienten mit schnell wachsendem Tumor ($61,0 \pm 5,0$ Monate; KI_{95%}: 51,1 – 70,9 Monate). Patienten mit mittelschnell wachsendem Tumor wiesen eine Mittelstellung auf ($71,0 \pm 34,3$ Monate; KI_{95%}: 3,8 – 138,2 Monate). Patienten mit langsam wachsendem Tumor hatten die längste Überlebenszeit ($295,8 \pm 31,3$ Monate; KI_{95%}: 234,4 – 357,2 Monate).

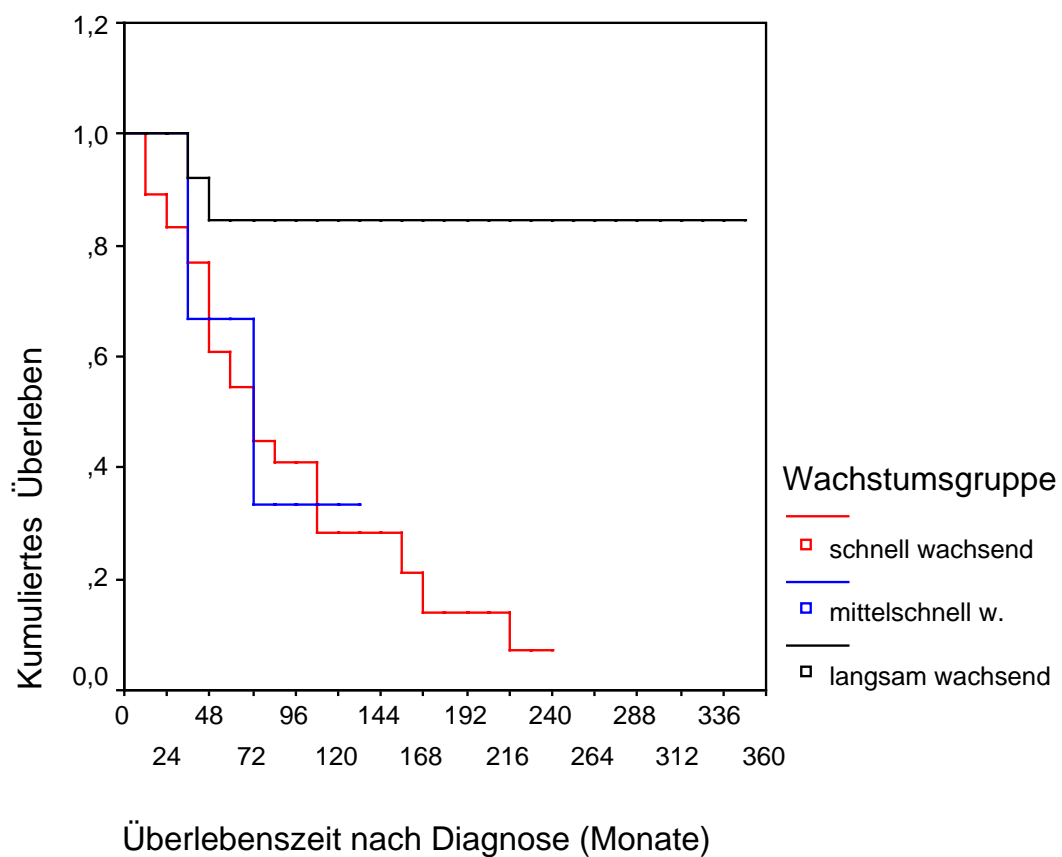


Abbildung 11: Überlebenszeit (Monate) nach Diagnosestellung des neuroendokrinen Tumors im Vergleich der Wachstumsgruppen (schnell, mittelschnell und langsam wachsend)

5.5.6. Überlebenszeit nach Diagnosestellung des neuroendokrinen Tumors in Abhängigkeit von der Tumordiagnose

Hier konnten nur die Daten von 31 Pat. mit Karzinoid-Syndrom sowie 47 Pat. mit funktionell nicht aktivem Tumor verwendet werden, weil die anderen Patientengruppen (Gastrinom, VIPom) mit zu wenig Fällen besetzt waren. Die Überlebenszeit bei Patienten mit Karzinoid-Syndrom ($66,0 \pm 25,4$ Monate; $KI_{95\%}$: 16,2 – 115,8 Monate) sowie bei Patienten mit funktionell nicht aktivem neuroendokrinen Tumor ($61,0 \pm 9,4$ Monate; $KI_{95\%}$: 42,5 – 79,5 Monate) unterschied sich nicht statistisch signifikant (Log-Rank: $p = 0,9715$).

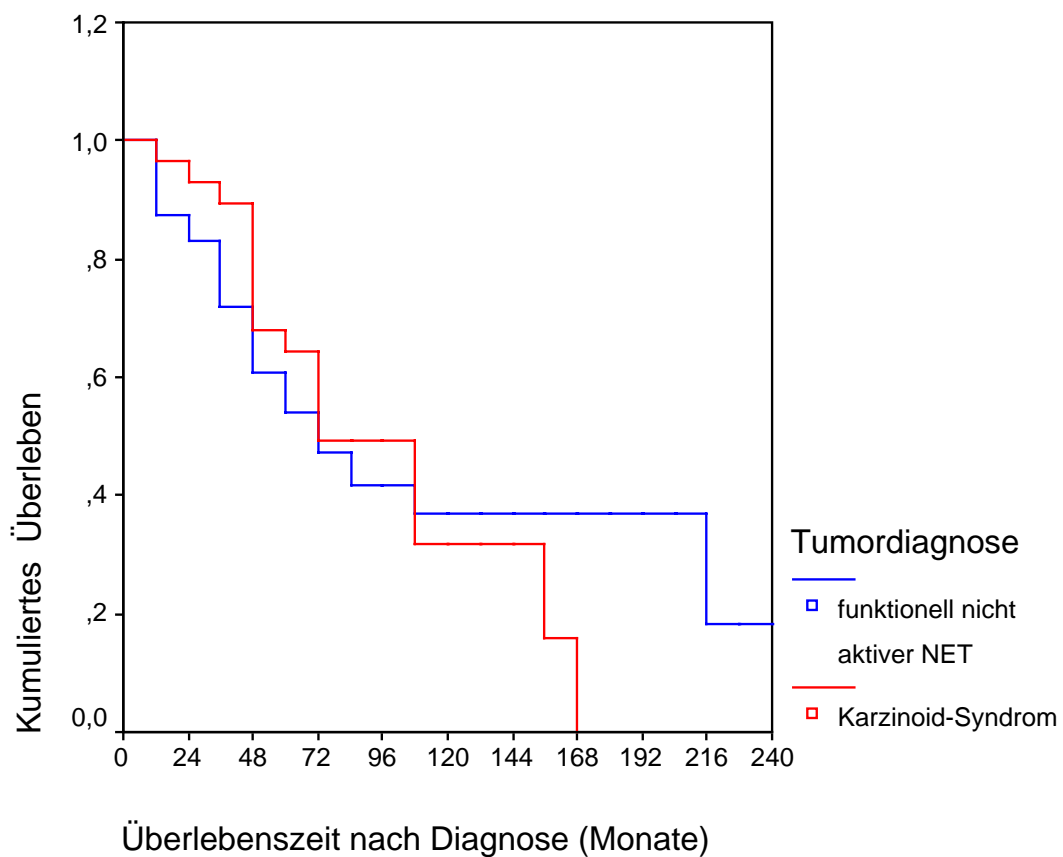


Abbildung 12: Überlebenszeit (Monate) nach Diagnosestellung des neuroendokrinen Tumors im Vergleich der Tumordiagnosegruppen (funktionell nicht aktiver neuroendokriner Tumor, Karzinoid-Syndrom)

5.5.7. Überlebenszeit nach Diagnosestellung des neuroendokrinen Tumors in Abhängigkeit von der Tumorlokalisation

Hier konnten nur die Daten von 35 Pat. mit Sitz des Tumors im Pankreas, 47 Pat. mit Tumorsitz im Bereich von Jejunum/Ileum sowie 17 Pat. mit unbekannter Lokalisation des Primärtumors geprüft werden, weil die anderen Patientengruppen (Duodenum, Appendix, Coecum/Colon ascendens) mit zu wenig Fällen besetzt waren. Die mediane Überlebenszeit bei Patienten mit Sitz des Primärtumors im Pankreas ($75,0 \pm 23,0$ Monate; $KI_{95\%}$: 29,9 – 120,1 Monate), von Patienten mit Sitz des Primärtumors im Bereich von Jejunum/Ileum ($100,0 \pm 3,3$ Monate; $KI_{95\%}$: 93,6 – 106,4 Monate) sowie von Patienten mit unbekannter Lokalisation des Primärtumors ($60,0 \pm 9,0$ Monate; $KI_{95\%}$: 42,3 – 77,7 Monate) unterschied sich nicht statistisch signifikant (Log-Rank: $p = 0,2556$).

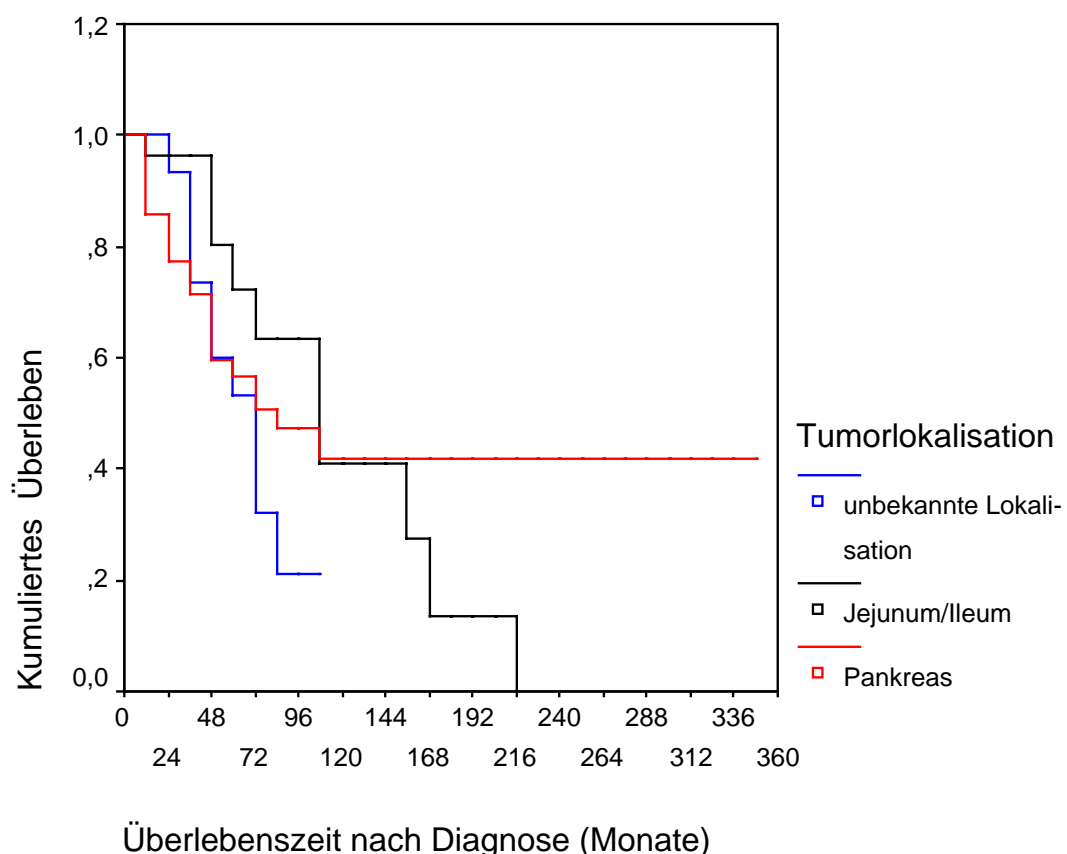


Abbildung 13: Überlebenszeit (Monate) nach Diagnosestellung des neuroendokrinen Tumors im Vergleich der Tumorlokalisation (Pankreas, Jejunum/Ileum, unbekannte Lokalisation)

5.5.8. Überlebenszeit nach Diagnosestellung des neuroendokrinen Tumors in Abhängigkeit von der Tumorklassifikation

Die Überlebenszeit in Abhängigkeit von der Tumorklassifikation (midgut, forgut, unbekannte Lokalisation des Primärtumors) zeigte folgende Resultate: Die mediane Überlebenszeit von forgut-Tumoren betrug $71,0 \pm 23,2$ Monate ($KI_{95\%}$: 25,5 – 116,5 Monate) und lag damit statistisch nicht signifikant (Log-Rank: $p = 0,8028$) verschieden zu jener von midgut-Tumoren ($99,0 \pm 21,3$ Monate; $KI_{95\%}$: 57,3 – 140,7 Monate) oder jener von Tumoren ohne bekannte Primärlokalisierung ($61,0 \pm 3,0$ Monate; $KI_{95\%}$: 55,2 – 66,8 Monate). Wurden midgut-Tumoren und Tumoren ohne bekannte Primärlokalisierung zusammengefasst, betrug ihre mediane Überlebenszeit $75,0 \pm 17,3$ Monate ($KI_{95\%}$: 41,2 – 108,8 Monate) und jene war auch nicht signifikant verschieden zur Überlebenszeit der forgut-Tumoren (Log-Rank: $p = 0,9138$).

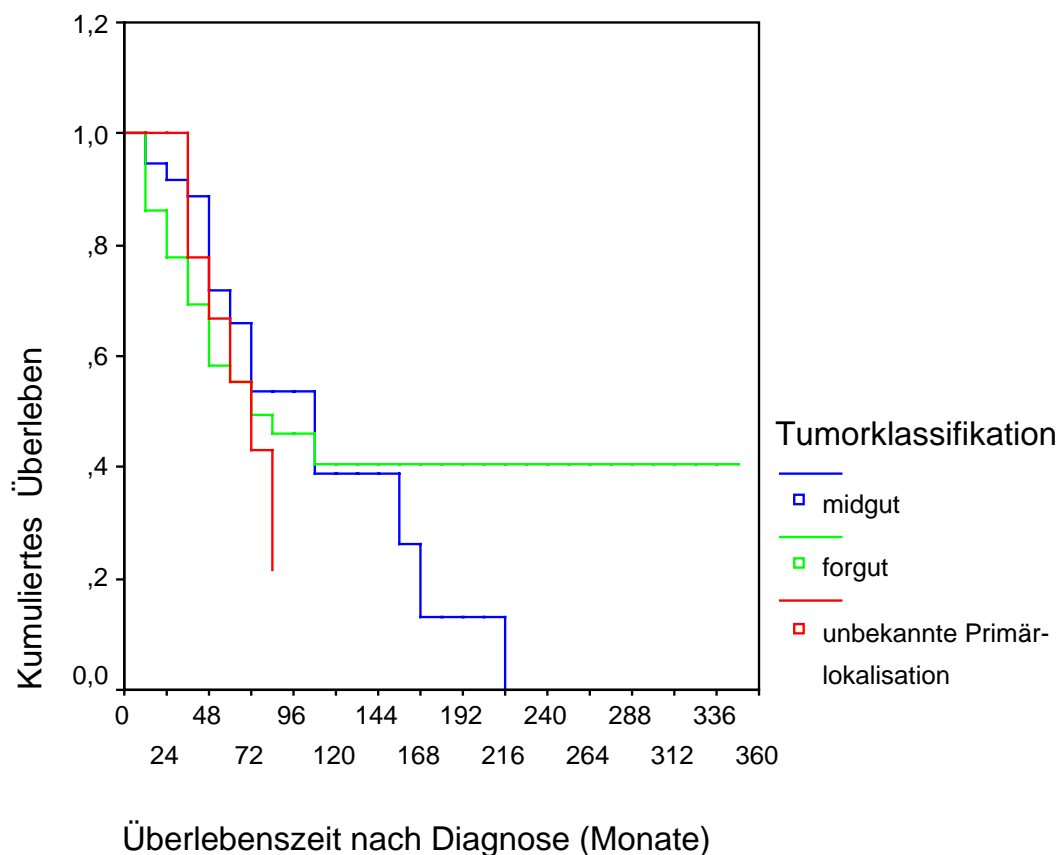


Abbildung 14: Überlebenszeit (Monate) nach Diagnosestellung des neuroendokrinen Tumors im Vergleich der Tumorklassifikation (midgut, forgut, unbekannte Primärtumorklassifikation)

5.5.9. Überlebenszeit nach Diagnosestellung des neuroendokrinen Tumors in Abhängigkeit von der Zahl der zu diesem Zeitpunkt bestehenden Fernmetastasen

Die Zahl von Fernmetastasen wurde in vier Gruppen (1, 2, 3 und ≥ 4 Fernmetastasen) eingeteilt, um eine ausreichende Fallzahl für die Berechnungen in den Untergruppen zu erhalten. Die mediane Überlebenszeit betrug in den vier Gruppen:

- bei 1 Fernmetastase: $210,0 \pm 105,3$ Monate (KI_{95%}: 3,5 – 416,5 Monate)
- bei 2 Fernmetastasen: $63,0 \pm 15,9$ Monate (KI_{95%}: 31,9 – 94,1 Monate)
- bei 3 Fernmetastasen: $75,0 \pm 28,0$ Monate (KI_{95%}: 20,1 – 129,9 Monate)
- bei 4 und mehr Fernmetastasen: $155,0 \pm 35,8$ Monate (KI_{95%}: 84,7 – 225,3 Monate)

Es bestand kein signifikanter Unterschied (Log-Rank: $p = 0,2819$) der medianen Überlebenszeiten.

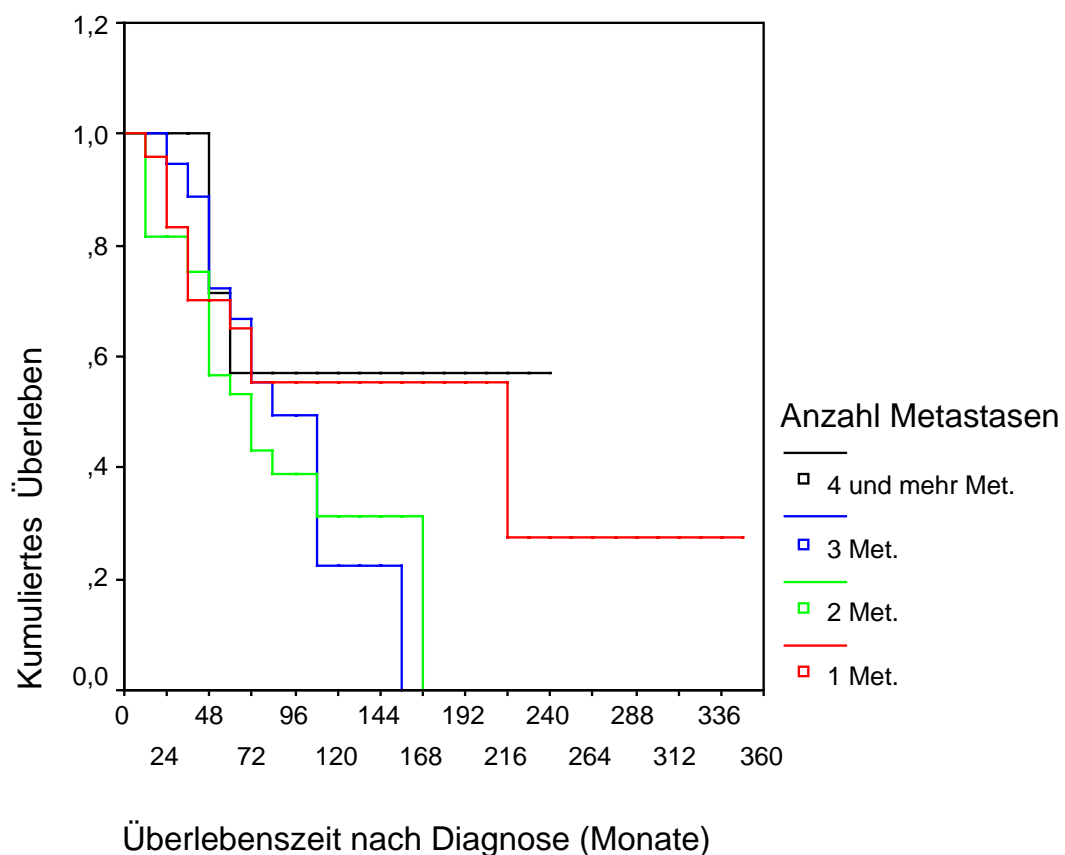


Abbildung 15: Überlebenszeit (Monate) nach Diagnosestellung des neuroendokrinen Tumors im Vergleich der Fernmetastasenzahl (1 bis ≥ 4 Metastasen)

5.6. KI67

Bei den untersuchten Patienten lagen in 48 Fällen Daten zur KI67-Expression in den Tumorzellen vor (Zahl der KI67-positiven Zellen pro 10 HPF). Die Anzahl der positiven Zellen/10 HPF betrug im Mittel $69,1 \pm 170,4\%$ (Median 4,5; Minimum 0, Maximum 1.100) und unterschied sich nicht zwischen den Geschlechtern (Mann-Whitney: $p = 0,4810$) oder zwischen den Altersgruppen der Patienten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung (Kruskal-Wallis: $p = 0,3430$).

In diesem auswertbaren Kollektiv wurden die KI67-Daten in zwei Gruppen eingeteilt (Anzahl KI67-positiver Zellen ≤ 2 bzw. ≥ 3 pro 10 HPF). 37,5% der Fälle wurden in die erste und 62,5% in die zweite Gruppe eingeteilt (s. Abb. 16).

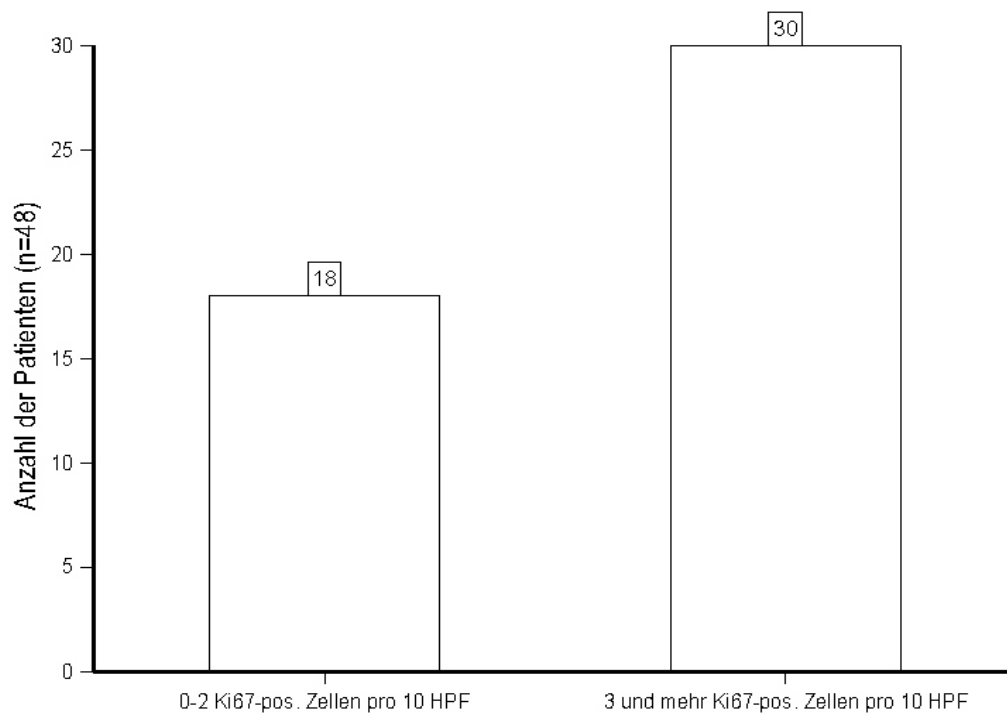


Abbildung 16: Verteilung der KI67-Gruppen im ausgewerteten Kollektiv

5.6.1. KI67 in Abhängigkeit von der Wachstumsgruppe

Die Zahl KI67-positiver Zellen unterschied sich nicht statistisch signifikant zwischen den drei Wachstumsgruppen (Kruskal-Wallis: $p = 0,9853$). Allerdings beruht der Vergleich in der Gruppe der mittelschnell wachsenden Tumoren auf lediglich zwei Patienten. Wurde nur ein Vergleich zwischen langsam und schnell wachsenden Tumoren angestellt, so unterschied sich aber auch hier die Zahl KI67-positiver Zellen nicht statistisch signifikant (Mann-Whitney: $p = 0,9471$).

Tab.27: Anzahl KI67-positiver Zellen in den drei Wachstumsgruppen			
KI67-Index	langsam wachsend	mittelschnell wachsend	schnell wachsend
N	9	3	36
MW \pm SD	44,7 \pm 80,0	68,0 \pm 114,3	75,3 \pm 191,3
Median	18	4	4,5
Min. – Max.	0 - 250	0 - 200	0 – 1.100

5.6.2. Zusammenhänge des KI67-Index mit ausgewählten Parametern

Es fand sich eine geringgradige, negative Korrelation (Pearson: $r = -0,367$; $p = 0,010$) der Anzahl KI67-positiver Zellen mit der Anzahl der festgestellten Fernmetastasen im untersuchten Kollektiv. Je geringer die KI67-positiven Zellzahlen waren, desto mehr Fernmetastasen traten auf. Allerdings war dieser Zusammenhang statistisch nicht signifikant.

Das Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Tumordiagnose korrelierte nicht mit der Anzahl KI67-positiver Zellen (Spearman: $r = -0,106$; $p = 0,473$).

Die Anzahl KI67-positiver Zellen war jedoch statistisch signifikant unterschiedlich zwischen foregut- und midgut-Tumoren (einschließlich Tumoren mit unbekannter Primärlokalisation). Die 22 foregut-Tumoren wiesen eine mittlere Zellzahl von $80,0 \pm 89,6\%$ (Median 58,5; Minimum 1; Maximum 300) auf, der signifikant (Mann-Whitney:

$p = 0,0007$) über der durchschnittlichen Anzahl KI67-positiver Zellen pro 10 HPF der 26 midgut-Tumoren lag ($59,8 \pm 218,3$; Median 2; Minimum 0; Maximum 1.100).

Patienten mit Karzinoid-Syndrom wiesen die niedrigsten KI67-positiven Zellzahlen pro 10 HPF auf ($23,0 \pm 59,7$; Median 2; Minimum 0; Maximum 250), während Patienten mit funktionell nicht aktivem Tumor die höchsten Zellzahlen ($102,7 \pm 212,9$; Median 46; Minimum 0; Maximum 1.100) zeigten. Der Patient mit Gastrinom wies einen Wert von 4 Zellen/10 HPF auf. Die Unterschiede waren statistisch signifikant (Kruskal-Wallis: $p = 0,0155$).

5.6.3. Korrelation des KI67 mit der Überlebenszeit nach Tumordiagnose

Es fand sich eine negative Korrelation zwischen der Anzahl KI67-positiver Zellen pro 10 HPF und der verstrichenen Zeit nach Tumordiagnose (in Monaten). Die Spearman-Korrelation ergab einen Koeffizienten von $r = -0,586$ mit einer Signifikanz von $p < 0,001$. Daraus lässt sich ableiten, dass je niedriger die Anzahl KI67-positiver Zellen war, desto länger die postoperative Überlebenszeit war und somit ein erhöhter KI67-Wert mit einem verkürzten Überleben nach Diagnosestellung verbunden schien (s. Abb. 17).

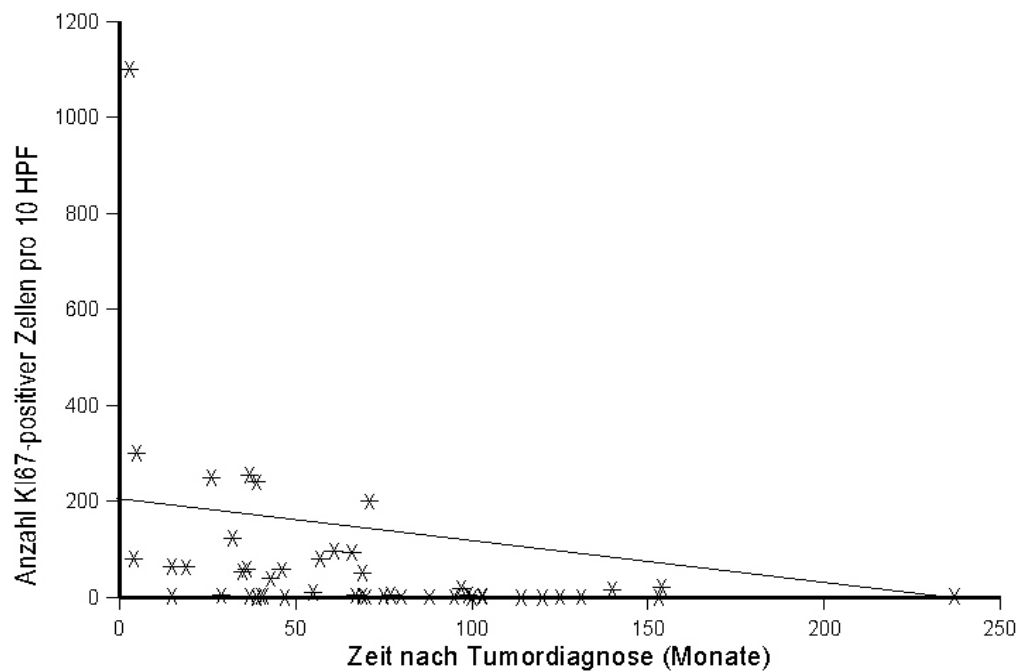


Abbildung 17: Korrelation zwischen Anzahl KI67-positiver Zellen pro 10 HPF und verstrichener Zeit nach Tumordiagnose

5.6.4. Überleben nach Tumordiagnose in Abhängigkeit vom KI67

Im Gesamtkollektiv aller Patienten fand sich eine mediane Überlebensdauer nach Tumordiagnose von $153,0 \pm 0$ Monaten ($KI_{95\%}$: 94,4 – 142,2 Monate). Patienten mit einer Anzahl KI67-positiver Zellen/10 HPF von 0-2 zeigten eine Überlebensdauer von $118,3 \pm 12,2$ Monate ($KI_{95\%}$: 94,4 – 142,2 Monate), während Patienten mit einer Anzahl KI67-positiver Zellen/10 HPF von ≥ 3 ein medianes Überleben von $46,0 \pm 11,9$ Monate ($KI_{95\%}$: 22,7 – 69,3 Monate) aufwiesen. Dieser Unterschied zwischen den beiden Untergruppen war signifikant (Log-Rank: $p = 0,0069$).

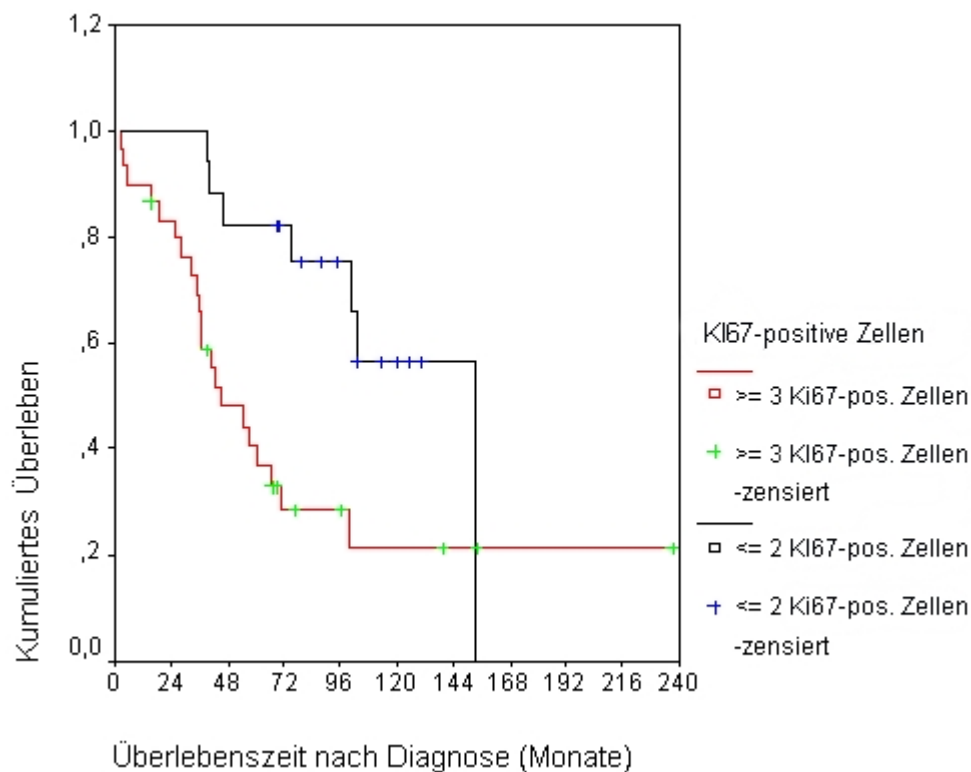


Abbildung 18: Überlebenszeit nach Tumordiagnose in Abhängigkeit von der Anzahl KI67-positiver Zellen pro 10 HPF (≤ 2 KI67-pos. Zellen/10 HPF versus ≥ 3 KI67-positive Zellen/10 HPF)

5.7. Hazard-Ratio (Risk-Ratio) in Abhängigkeit von Wachstumsgruppe und KI67

Zur Analyse der Risk Ratio wurden die Wachstumsgruppen der mittelschnell- und schnell wachsenden Tumoren zu einer einzigen Gruppe (n=71) zusammengefasst und mit den langsam wachsenden Tumoren (n=13) verglichen. Das Sterberisiko über den gesamten Beobachtungszeitraum war deutlich unterschiedlich (s. Abb. 19).

Das Sterblichkeitsrisiko der Patienten mit mittelschnell/schnell wachsenden Tumoren war signifikant unterschiedlich (HR 6,8; KI_{95%}: 1,6-28,1; p = 0,0082).

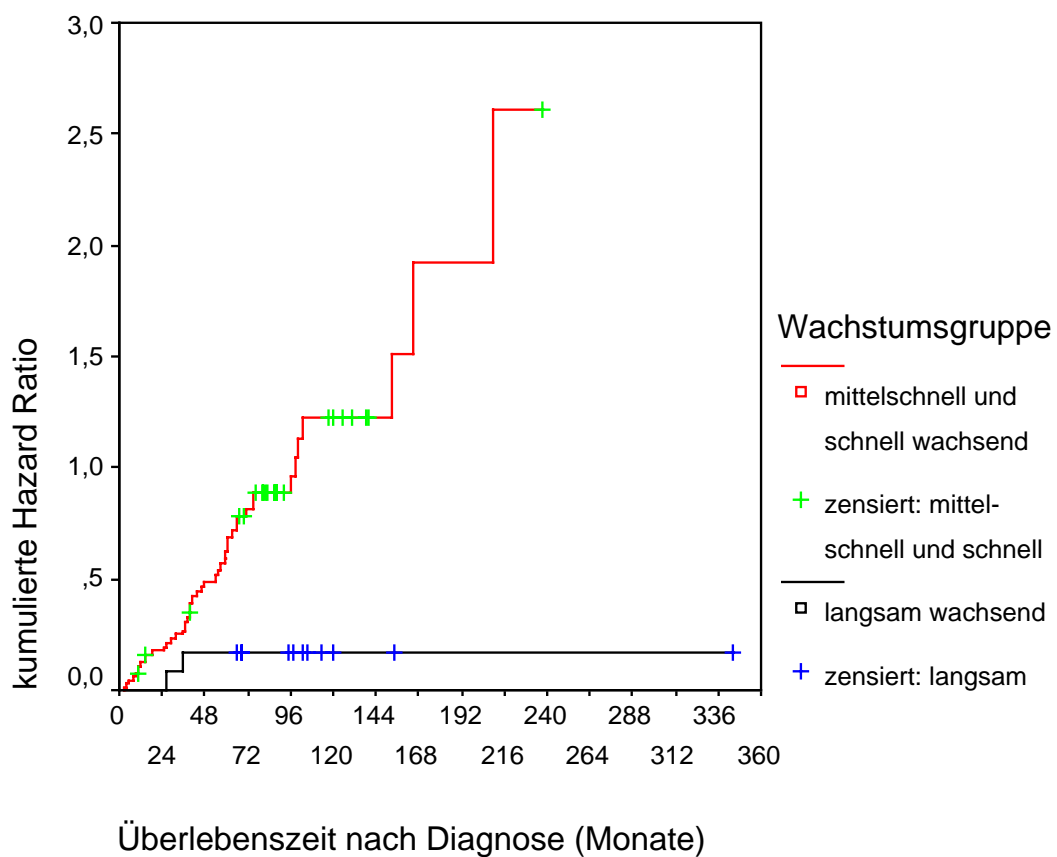


Abbildung 19: Hazard-Ratio der mittelschnell/schnell wachsenden und der langsam wachsenden Tumoren in Abhängigkeit von der Überlebenszeit nach Diagnosestellung

Eine Progression des Tumors war unabhängig vom Beobachtungszeitpunkt dieser Progression ebenfalls ein prognostisch relevanter Faktor (HR 1,8; KI_{95%}: 1,0-3,0; p = 0,035), wobei sich die Wachstumsgruppeneinteilung als die bessere Methode herausstellte.

Der einzige weitere Parameter, der eine signifikante Hazard Ratio ergab, war KI67 mit einer signifikanten (p = 0,0035) HR von 3,1 (KI_{95%}: 1,5-6,6).

Wurden beide Parameter in einer multivariaten Analyse gegenübergestellt, so ergab sich eine Hazard Ratio für die Wachstumsgruppen von 3,3 (KI_{95%}: 1,4-28,5; p = 0,12) und für den KI67 von 2,4 (KI_{95%}: 1,1-5,2; p = 0,03).

6. Diskussion

6.1. Epidemiologische Aspekte

Im Rahmen der vorliegenden Studie wurden insgesamt 84 Patienten, davon 46 Männer (54,8%) und 38 Frauen (45,2%), mit metastasierten oder lokal fortgeschrittenen neuroendokrinen Tumoren (NET) des Gastrointestinaltraktes untersucht. Das durchschnittliche Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Primärtumordiagnose lag bei 55,0 Jahren. Der Nachbeobachtungszeitraum betrug im Mittel 854 Tage. Die Alters- und Geschlechtsverteilung der eigenen Studie wird von anderen Autoren, die neuroendokrine Tumoren des Gastrointestinaltrakts untersuchten, bestätigt.

Tab. 28: Tabellarische Aufstellung der Patientenzahl, Alters- und Geschlechtsverteilung von Autoren, die neuroendokrine Tumoren (NET) des Gastrointestinaltraktes untersuchten					
Autor(en), Publikationsjahr	Pat.-Zahl	Geschlechtsverteilung		Tumorart	durchschnittl. Alter
		männlich	weiblich		
Söreide et al. (2000)	n=154	79 (51,0%)	75 (49,0%)	NET	62 J.
Janson et al. (1997)	n=301	154 (51,5%)	147 (48,8%)	NET	62 J.
Schindl et al. (2001)	n=58	34 (58,6%)	24 (41,4%)	NET Dünndarm	61 J.
Schmidbauer et al. (2001)	n=9	k.A.	k.A.	NET Dünndarm	55,8 J.
Burke et al. (1997)	k.A.	k.A.	k.A.	NET Jejunum/Ileum	62 J.
Ballantyne et al. (1992)	n=54	23 (42,5%)	31 (57,4%)	NET Colon	64,1 J.
Zayene et al. (1997)	n=55	35 (65,5%)	19 (34,5%)	NET	47 J.
van Gompel et al. (2004)	n=70	k.A.	k.A.	NET	56 J.
Westergaard et al. (1995)	n=1029	464 (45,1%)	565 (54,9%)	NET	k.A.
Crocetetti et al. (1997)	n=83	44 (77,1%)	19 (22,9%)	NET	k.A.
Karatzas et al. (2004)	n=25	11 (44,0%)	14 (56,0%)	NET	45 J.
Modlin et al. (2003)	n=13715	44,9%	55,1%	NET Magen, Colon, Appendix, bronchopulmonal, Gallenblase Ösophagus, Thymus	k.A.
Saclarides et al. (1994)	n=39	25 (64,1%)	14 (35,9%)	NET Colon/Rektum	65,5 J.
Shebani et al. (1999)	n=150	70 (46,7%)	80 (53,3%)	NET Gastrointestinaltrakt	55 J.

k.A. = keine Angabe vorhanden

Nach Klöppel (2003) treten gut differenzierte neuroendokrine Tumoren überwiegend im höheren Lebensalter und in gleicher Häufigkeit bei Männern und Frauen auf. Eine Ausnahme sind die neuroendokrinen Appendixtumoren, die häufiger bei Frauen als bei Männern vorkommen und ihren Altersgipfel im 4. Lebensjahrzehnt haben. Nach Bordi

et al. (1997) findet sich unter Patienten mit gastrinabhängigen Magen-NETs (Typ 1 Karzinoid) ein Vorherrschen des weiblichen Geschlechts, während gastrinunabhängige Magen-NETs bevorzugt bei Männern vorkommen. Newton et al. (1994) beschrieben im Rahmen einer epidemiologischen Studie in England und Schottland altersstandardisierte Inzidenzraten von 0,71/100.000 Männer und 0,87/100.000 Frauen jährlich in England bzw. 1,17/100.000 (Männer) und 1,16/100.000 (Frauen) in Schottland. Die Geschlechtsunterschiede halten die Autoren für den Ausdruck gehäufte Zufallsdiagnosen von NETs während Abdominaloperationen, die bei jüngeren Frauen häufiger als bei jüngeren Männern vorkommen. Zwischen 1989 und 1996 ermittelten Quaedvlieg et al. (2001) insgesamt 2.391 Patienten mit neuroendokrinen Tumoren in den Niederlanden. Die Inzidenz betrug 1,95/100.000 Einwohner pro Jahr. Waren die Patienten unter 50 Jahren alt, so überwogen die Frauen.

Die Alters- und Geschlechtsverteilung der eigenen Studie mit in etwa ausgeglichenem Geschlechtsverhältnis und einem mittleren Lebensalter im 6. Lebensjahrzehnt wird demnach von der Mehrzahl der Vergleichsstudien bestätigt.

6.2. Funktionell aktive versus funktionell inaktiven neuroendokrinen Tumoren

6.2.1. Epidemiologische Aspekte funktionell aktiver versus inaktiver Tumoren

Die eigenen Patienten zeigten in über der Hälfte der Fälle einen funktionell nicht aktiven Tumor. Hier unterschieden sich die Geschlechter aber leicht. Die Männer hatten in 58,7% einen solchen Tumor, die Frauen in 52,6% der Fälle. Männer (32,6%) wiesen seltener ein Karzinoidsyndrom als Frauen (42,1%) auf. Gastrinome kamen in beiden Geschlechtergruppen ähnlich häufig vor (6,5% Männer; 5,3% Frauen). Ein VIPom kam nur in einem einzigen Fall vor. Dabei handelte es sich um einen männlichen Patienten. Das Alter unterschied sich zwischen diesen vier Tumorgruppen nicht signifikant. In Vergleichsstudien der Literatur traten funktionell aktive neuroendokrine Tumoren mit sehr unterschiedlicher Häufigkeit auf.

Tab. 29: Anteil funktionell aktiver neuroendokriner Tumoren (NET) in Abhängigkeit von der Art des NET im Literaturvergleich		
Autor(en) und Publikationsjahr	Art des NET	Anteil funktionell aktiver NETs im Kollektiv
Burke et al. (1997)	NET Jejunum/Ileum	5% (n=8) von 167
Zayene et al. (1997)	NET	81% (n=44) von 54
Janson et al. (1997)	NET	74% (n=223) von 301
Schmidbauer et al. (2001)	NET Gastrointestinaltrakt	32% (n=8) von 25
Lo et al. (1996)	NET Pankreas	47% (n=30) von 64
Sjöblom (1988)	NET Gastrointestinaltrakt	12% (n=12) von 104
Marshall und Bodnarchuk (1993)	NET Gastrointestinaltrakt	18% (n=10) von 55

6.2.2. Klinik und Symptomatik

Funktionell aktive Tumoren sind durch eine unkontrollierte Hormonfreisetzung gekennzeichnet, die auf der Unfähigkeit der Tumorzelle beruht, das Hormon in den Sekretgranula zu speichern. Aus der autonomen Freisetzung der Tumorsekretionsprodukte resultiert eine klinische Symptomatik, die sich aus den pathophysiologischen Wirkungen des jeweiligen Hormons erklären und als klinisches Syndrom beschreiben lässt (Sprenger et al. 1997). Nach Sprenger et al. (1997) stellen funktionell inaktive Tumoren die Mehrzahl der neuroendokrinen Tumoren dar und manifestieren sich nur durch ihr verdrängendes Tumorwachstum und neoplasieassoziierte Symptome wie Anämie, Inappetenz und Gewichtsverlust, nicht aber durch eine charakteristische Hormonfreisetzung. Die häufigeren Tumoren ohne hormonabhängige Symptomatik finden sich als NET im gesamten Gastrointestinaltrakt, besonders häufig im Magen, der Appendix und im Rektum. Kleine, funktionell inaktive, endokrine Tumoren des Pankreas können regelhaft im Rahmen der multiplen endokrinen Neoplasie Typ I gefunden werden. Maligne, funktionell inaktive, endokrine Pankreastumoren führen zu Fernmetastasen in Lymphknoten, Leber und Knochen und werden in der Regel erst dann entdeckt, wenn sie durch ihr lokales Wachstum Beschwerden verursachen (La Rosa et al. 1996). Maligne, funktionell inaktive, endokrine Tumoren des unteren Dünndarmtraktes können zu langjährigen, häufig fehlgedeuteten Abdominalbeschwerden führen, welche die Folge der bereits beim Karzinoidsyndrom beschriebenen desmoplastischen Reaktion des Mesenteriums mit nachfolgender Darmischämie sind. Auch

die in der Regel malignen endokrinen Tumoren des Dickdarms und Rektums machen sich meist erst im metastasierten Stadium durch lokale Symptome bemerkbar.

6.3. Tumorlokalisation

6.3.1. Tumorlokalisation im Literaturvergleich

Die Tumorlokalisation war bei den eigenen Patienten überwiegend im Pankreas (35 Fälle) und im Jejunum/Ileum (27 Fälle). Primärtumoren mit unbekannter Lokalisation wiesen 17 Patienten auf. Andere Lokalisationen waren selten. Je ein Fall war im Duodenum bzw. Appendix lokalisiert, drei weitere Fälle im Coecum.

Nach Klöppel (2003) treten neuroendokrine Tumoren in abnehmender Häufigkeit in der Appendix (30-45%), dem Jejunum/Ileum (28-38%), dem Rektum (15-17%), dem Duodenum (5%), dem Magen (4%) und dem Colon (2%) auf. 62% der neuroendokrinen Tumoren, die Taal und Visser (2004) beschrieben hatten, waren im Gastrointestinaltrakt lokalisiert. Hier überwog die Appendix mit 27% und der Dünndarm mit 15%. Insgesamt zeigt sich bei der Verteilung der Lokalisation der Primärtumoren der eigenen Studie, dass diese mit den gängigen Literaturangaben übereinstimmt.

6.3.2. Alters- und Geschlechtsabhängigkeit der Tumorlokalisation

Der Anteil der NET des Pankreas war bei den Frauen etwas höher als bei den Männern (44,7% v. 39,1%). Auch NET im Jejunum/Ileum kamen bei Frauen mit 34,3% etwas häufiger als bei Männern (30,5%) vor. Unbekannte Lokalisationen des Primärtumors wiesen 21,7% der Frauen und 18,4% der Männer auf. Der NET des Appendix betraf eine Frau, jene des Duodenums und die drei des Coecums betrafen jeweils nur Männer. Zwischen den verschiedenen Lokalisationen gab es signifikante Altersunterschiede. Am niedrigsten lag das Durchschnittsalter der Patienten mit Duodenum- und Pankreastumoren, am höchsten jenes der Patienten mit unbekannter Lokalisation des Primärtumors sowie Coecum- und Colon ascendens-Karzinoiden (vgl. Tabelle 30).

Tab. 30: Verteilung der neuroendokrinen Tumoren (NET) auf die Organe des Gastrointestinaltrakts in Mitteilungen der Literatur	
Autor(en), Publikationsjahr und Gesamtzahl der Tumoren	Verteilung der NET (%)
Marshall und Bodnachuk (1993) (Gesamtzahl: n=55)	Ileum: 19 (35%); Appendix: 17 (31%); Coecum: 5 (9%); Duodenum: 3 (5%); Jejunum: 3 (5%); Rectum: 3 (5%); Pylorus: 1 (2%); unbekannter Primärtumor: 4 (7%)
Sjöblom (1988) (Gesamtzahl: n=104)	Magen: 12 (11%); Duodenum: 3 (2%); Dünndarm: 47 (45%); Appendix: 28 (26%); Colon: 7 (6%); Rectum: 7 (6%)
Läuffer et al. (1999) (Gesamtzahl: keine Angabe)	Ileojejunum (37%); Appendix (31%); Colon (13%); Rektum (12%); Magen (4%); Duodenum (1,3%); Meckel'sches Divertikel (1,3%)
Karatzas et al. (2004) (Gesamtzahl: n=25)	Ileum: 8 (32%); Appendix: 12 (48%); Rectum: 2 (8%); Magen: 1 (4%); Duodenum: 1 (4%); Ileocecalklappe: 1 (4%)
Brüwer et al. (2003) (Gesamtzahl: n=86)	Pankreas: 37 (43%)
Westergaard et al. (1995) (Gesamtzahl: n=1028)	Dünndarm 303 (29,4%); Appendix 184 (17,9%); Colon: 107 (10,4%); Rektum/Anus: 52 (5%); Magen: 38 (3,7%); unbekannter Primärtumor: 127 (16,8%); Lunge/Bronchus: 172 (16,8%)
McDermott et al. (1994) (Gesamtzahl: n=188)	Dünndarm: 41 (22%); Appendix: 35 (18,6%); Colon: 24 (12,8%); Pankreas: 16 (8,5%), Rektum/Anus: 33 (17,6%); Magen: 7 (3,5%); sonstige Lokalisation: 32 (17%)
Agranovich et al. (1991) (Gesamtzahl: n=82)	Dünndarm: 49 (59,8%); Appendix: 11 (13,4%); Rectum: 10 (12,2%); Magen: 5 (6,1%); unbekannter Primärtumor: 7 (8,5%)
Modlin und Sander (1997) (Gesamtzahl: n=8305)	NET nicht im Gastrointestinaltrakt: 2184 (26,3%) NET im Gastrointestinaltrakt: 6121 (73,7%) - davon: Dünndarm: 1757 (28,7%); Appendix: 1157 (18,9%); Rectum: 771 (12,6%); sonstige Lokalisation: 2436 (39,8%)
Pape et al. (2004) (Gesamtzahl: n=254)	Pankreas: 73 (28,7%); Jejunum/Ileum: 88 (34,7%); sonstige Lokalisation: 93 (36,6%)

6.4. Metastasen

Die eigenen Patienten, die ein Karzinoidsyndrom aufwiesen, zeigten definitionsgemäß in allen Fällen Lebermetastasen. Patienten mit funktionell inaktiven Tumoren zeigten ebenfalls in den meisten Fällen Lebermetastasen (95,7%). Lymphknotenmetastasen waren deutlich häufiger bei Vorliegen eines Karzinoidsyndroms (71%) vorhanden als bei Patienten ohne Karzinoidsyndrom (53,2%), wenn ein funktionell inaktiver Tumor vorlag. Peritoneal-, Knochen- und Lungenmetastasen waren bei Patienten mit Karzinoidsyndrom ebenfalls deutlich häufiger. Lebermetastasen stellen bei Karzinoidtumoren und Hormonüberproduktion ein großes Problem dar (Ahlman et al. 2004). Auch in der Studie von Pape et al. (2004) metastasierten die neuroendokrinen Tumoren vorwiegend in die Lymphknoten und die Leber. In der niederländischen Studie von Taal und Visser (2004) zeigten die meisten neuroendokrinen Tumoren lokoregionäre Metastasen und auch Fernmetastasen (vgl. Tabelle 31).

Tabelle 31: Zahl und Verteilung von Fernmetastasen bei neuroendokrinen Tumoren				
Autor(en)/Jahr	Zahl der gastro-intestinalen neuroendokrinen Tumoren	Zahl der Fernmetastasen	Zahl der Lebermetastasen	Zahl der Knochenmetastasen
Taal und Visser (2004)	2.391	524	keine Angabe	keine Angabe
Brüwer et al. (2003)	110	55	keine Angabe	keine Angabe
Shebani et al. (1999)	150	keine Angabe	27	keine Angabe
Sjöblom (1988)	104 (Magen, Duodenum, Rektum, Dünndarm)	72% der Dünndarm-NET, keine der übrigen Lokalisationen	keine Angabe	keine Angabe
Marshall und Bodnarchuk (1993)	55	0	0	keine Angabe
Janson et al. (1997)	301	253	223	keine Angabe
Zayene et al. (1997)	54	keine Angabe	11 in 1 Leberlappen 43 in 2 Leberlappen	20
Burke et al. (1997)	167 (Jenjunum, Ileum)	53	keine Angabe	keine Angabe

6.5. Überlebenszeit

6.5.1. Alters- und Geschlechtsabhängigkeit der Überlebenszeit

In der eigenen Studie waren zum Zeitpunkt des Beobachtungsendes 50 (59,5) von 84 Patienten verstorben. 34 Patienten (40,5%) waren noch am Leben. Zwischen den überlebenden und verstorbenen Patienten war das Lebensalter nicht signifikant verschieden. Weder bei überlebenden noch verstorbenen Patienten zeigten sich signifikante Unterschiede des Alters zwischen den Geschlechtergruppen. Die Überlebenszeit nach Diagnosestellung war signifikant niedriger bei Verstorbenen als bei noch lebenden Patienten. Sie unterschied sich nicht signifikant zwischen den Geschlechtern, weder bei den überlebenden, noch bei den bereits verstorbenen Patienten. Tendenziell zeigten aber verstorbene Frauen deutlich längere Überlebenszeiten nach Diagnosestellung, die knapp 25% über der entsprechenden männlichen Patienten lag. Die Überlebenszeit nach Diagnosestellung bei Untersuchungsende betrug bei den noch Lebenden im Durchschnitt 102,4 Monate und bei den Verstorbenen im Mittel 51,6 Monate. Die Männer wiesen eine mediane Überlebenszeit von 60 Monaten, die Frauen eine von 99 Monaten auf. Der Unterschied war noch gerade nicht signifikant. Es zeigte sich auch keine signifikante Differenz der medianen Überlebenszeiten zwischen den Altersklassen. Patienten im Alter bis zu 40 Jahren lebten im Mittel nach Diagnosestellung noch 96 Monate, 41-50jährige im Mittel 153 Monate, 51-60jährige im Schnitt 60,0 Monate, 61-70jährige im Mittel 75 Monate und 71-80jährige im Durchschnitt 55 Monate.

Burke et al. (1997) stellten in ihrer Studie an 167 NETs des Ileums und Jejunums fest, dass Frauen signifikant kürzer als Männer überlebten. In der Studie von Janson et al. (1997) ging ein erhöhtes Alter mit einer schlechteren Überlebensprognose einher. Die mediane Überlebenszeit der Patienten von Pape et al. (2004), die neuroendokrine Tumoren des gastropankreatischen Traktes aufwiesen, lag bei 114 Monaten, wobei die mediane Follow up-Zeit 24 Monate betrug. Während eines Follow up, der zwischen 5-114 Monate (Durchschnitt 47 Monate) betrug, verstarben 5 der 25 NET-Patienten mit Befall des Gastrointestinaltraktes in der Studie von Karatzas et al. (2004).

Söreide et al. (2000) hingegen stellten in ihrem Patientenkollektiv von 154 Patienten mit gastrointestinalen NET fest, dass das Überleben nicht geschlechtsabhängig war.

Allerdings zeigte sich in ihrer Studie, dass ein höheres Alter von mehr als 62 Jahren ein unabhängiger, prognostisch negativer Einflussfaktor für das Überleben war. Dies steht im Widerspruch zu den Ergebnissen der eigenen Untersuchung. Saclarides et al. (1994), die 39 Patienten mit neuroendokrinen Karzinomen des Colons und Rektums beschrieben, konnten in Übereinstimmung zu den eigenen Resultaten keine Abhängigkeit der Überlebensrate vom Alter oder Geschlecht der Patienten zeigen. Hingegen hatten in der Untersuchung von Quaedvlieg et al. (2001) Patienten in einem höheren Alter auch ein höheres Sterberisiko. Auch Greenberg et al. (1987) ermittelten bei insgesamt 270 NET des Gastrointestinaltraktes ein erhöhtes Alter als unabhängigen Risikofaktor für das Versterben an den gastrointestinalen NETs.

6.5.2. Funktionelle Aktivität/Nichtaktivität und Überlebenszeit

Die Überlebenszeiten der eigenen Patienten unterschieden sich zwischen Karzinoidsyndrom-Patienten und Patienten mit funktionell nicht aktiven Tumoren nicht signifikant. Die Patienten mit Karzinoidsyndrom überlebten im Median 66 Monate, jene mit funktionell nicht aktivem Tumor hingegen 61 Monate.

Im Gegensatz dazu stellten Burke et al. (1997) fest, dass das Vorliegen eines Karzinoidsyndroms im Rahmen einer multivariaten Analyse einen negativen Einfluss auf die Überlebensrate hatte. Zum gleichen Ergebnis kamen auch Janson et al. (1997). Lo et al. (1996) hingegen bestätigten die Resultate der eigenen Untersuchung, denn auch bei ihren Patienten mit NET des Pankreas hing die Überlebensrate nicht davon ab, ob es sich um einen funktionell inaktiven oder aktiven Tumor handelte.

6.5.3. Tumorlokalisation und Überlebenszeit

Bei den eigenen Patienten hatte die Tumorlokalisation ebenfalls keinen signifikanten Einfluss auf die mediane Überlebenszeit. Sie lag bei Pankreas-NET im Mittel bei 75 Monaten, bei NET im Bereich des Jejunum/Ileum bei 100 Monaten, bei unbekannter Lokalisation des Primärtumors bei 60 Monaten. Ein Literaturvergleich zeigt Tab. 32.

Tabelle 32: 5-Jahres-Überlebensrate von neuroendokrinen Tumoren (NET) mit unterschiedlicher Tumorlokalisation im Gastrointestinaltrakt im Literaturvergleich		
Autor(en) und Jahr	Lokalisation des NET	5-Jahres-Überleben (%)
Läuffer et al. (1999)	Appendix	86%
	Rektum	72%
	Dünndarm	55%
	Magen	49%
	Colon	42%
Greenberg et al. (1987)	Appendix	85,6%
	Dünndarm	66%
	Dickdarm	37,7%
Modlin et al. (2003)	Rektum	88,3%
	Appendix	71%
Modlin und Sandor (1997)	Rektum	72,2%
	Appendix	85,9%

Die Lokalisation im Bereich des forgut erbrachte bei den eigenen Patienten eine mittlere Überlebenszeit von 71 Monaten. Diese unterschied sich nicht signifikant von jener der midgut-Tumore, die 99 Monate überlebten, oder den Tumoren ohne bekannte Primärlokalisation, bei denen die Überlebenszeit 61 Monate betrug. Fasste man midgut-Tumore und Tumore ohne unbekannte Primärlokalisation zusammen, weil es sich bei den letztgenannten wahrscheinlich um Tumoren aus dem Ileum und Jejunum gehandelt hat, zeigte sich allerdings auch kein signifikanter Unterschied der Überlebenszeit zu jener der foregut-Tumoren.

In der Studie von van Gompel et al. (2004) hatten Patienten mit forgut- oder midgut-NET niedrigere 5-Jahres-Überlebensraten als Patienten mit hindgut-NET-Tumoren.

6.5.4. Lebermetastasen und Überlebenszeit

In der vorliegenden Studie wurden Patienten mit metastasierten oder lokal fortgeschrittenen neuroendokrinen Tumoren analysiert. Die Zahl der Fernmetastasen hatte bei den eigenen Patienten keinen signifikanten Einfluss auf die mediane Überlebenszeit nach Diagnosestellung. Mit einer Fernmetastase zum Zeitpunkt der Diagnosestellung überlebten die Patienten im Median 210 Monate, mit zwei Fernmetastasen 63 Monate, mit drei Fernmetastasen 75 Monate und mit vier oder mehr Fernmetastasen 155 Monate.

Modlin et al. (2003) stellten fest, dass das Vorliegen von Fernmetastasen eine signifikante Verschlechterung der Überlebensraten mit sich brachte (71,7% mit bzw. 38,5% ohne Fernmetastasierung).

Resezierbare mesenteriale Lymphknotenmetastasen beeinflussten die 5-Jahres-Überlebensrate der Patienten mit Dünndarm-NETs der Studie von Sjöblom (1988) nicht. In der Studie von Madeira et al. (1998) stellten Leber- und Lymphknotenmetastasen in der univariaten Analyse einen unabhängigen Risikofaktor für ein ungünstiges Outcome dar. Die 5-Jahres-Überlebensraten betrugen 40% bzw. 100% bei Patienten mit bzw. ohne Lebermetastasen. Nach Burke et al. (1997) zeigte sich in der univariaten Analyse, dass das Überleben negativ mit dem Vorhandensein von Fernmetastasen korrelierte. Multiple Lebermetastasen gingen in der Studie von Janson et al. (1997) mit einer schlechten Prognose einher. Die Anwesenheit diffuser Lebermetastasen war Prädiktor eines negativen Outcomes in der Studie von Lo et al. (1996). Die 3-Jahres-Überlebensraten betrugen hier bei Patienten mit Lebermetastasen 74%, bei Patienten ohne Lebermetastasen 58%. Die Anwesenheit oder Abwesenheit von Lebermetastasen war auch in der Studie von Chu et al. (2002) ein signifikanter Einflussfaktor auf die Überlebensrate. Patienten mit nicht resezierbaren Lebermetastasen in der Studie von Solorzano et al. (2001) hatten bei NETs des Pankreas eine mittlere Überlebenszeit von 2,1 Jahren im Vergleich zu einem generellen mittleren Überleben von 3,2 Jahren. Mignon und Cadiot (1999) stellten in ihrer Studie an Gastrinompatienten fest, dass Leber- und Knochenmetastasen wesentliche prognostische Faktoren darstellen. Beim Auftreten von Knochenmetastasen ist die Prognose von Patienten mit neuroendokrinen enteropankreatischen Tumoren deutlich schlechter als bei jenen Patienten ohne solche Metastasen (Mignon 2000). Das Ausmaß der Lebermetastasierung korrelierte auch in der Studie von Yu et al. (1999) bei Patienten mit Zollinger-Ellison-Syndrom mit der Überlebensrate. Auch La Rosa et al. (1996) stellten fest, dass die Zahl der Metastasen einen signifikanten Einfluss auf das Überleben der Patienten mit neuroendokrinen Tumoren des Pankreas hatte.

6.6. Wachstumsgeschwindigkeit

6.6.1. Einflussfaktoren auf die Wachstumsgeschwindigkeit

Die eigene Studie hatte als einen wesentlichen Zielparameter den Versuch, eine Methode zu entwickeln, wie man das Wachstum von neuroendokrinen Tumoren des Gastrointestinaltraktes beschreiben könnte. Zu diesem Zweck wurde die größte Tumorerläsion nach den WHO-Kriterien klassifiziert, um Grenzen festzulegen, ab welcher Größe die Prognose des Patienten gut oder schlecht sei:

1. langsam wachsender Tumor (Wachstumsgruppe 0): in den letzten 12 Monaten der Tumorentwicklung lässt sich keine Progression nachweisen.
2. mittelschnell wachsender Tumor (Wachstumsgruppe 1): Vorliegen einer Progression innerhalb der letzten 12 Monate der Tumorentwicklung.
3. schnell wachsender Tumor (Wachstumsgruppe 2): Vorliegen einer Progression innerhalb der letzten 6 Monate der Tumorentwicklung.

Diesen Kriterien zufolge waren 81% der Tumorerläsion der eigenen Patienten schnellwachsend, 15,4% langsam wachsend und 3,6% mittelschnell wachsend. Der Anteil der langsam wachsenden Tumoren nahm bei den Gastrinomen den höchsten Prozentsatz ein und bei den funktionell inaktiven Tumoren den niedrigsten Prozentanteil. Schnell wachsende Tumoren waren mit einer Ausnahme, nämlich dem Einzelfall eines VIPoms, mit dem höchsten Anteil bei Patienten mit Karzinoidsyndrom vertreten. Der niedrigste Prozentanteil betraf hierbei die Gastrinompatienten. Zusammengefasst zeigt sich, dass der Anteil schnell oder mittelschnell wachsender Tumoren am höchsten bei den nicht aktiven Tumoren (89,4%) war, gefolgt von Karzinoidsyndrom-Patienten (80,6%) und Gastrinompatienten (60%). Das VIPom war ein schnell wachsender Tumor. Die Wachstumsgeschwindigkeit war bei den meisten Tumorlokalisationen hoch. 80% der Pankreas-NETs wiesen ein schnelles Wachstum auf, 100% der Duodenum-, 81,5% der Jejunum/Ileum-, 100% der Coecum- und Colon ascendens-NETs sowie 82,4% der NETs mit unbekannter Primärlokalisation. Weder bei den forgut- (42,9%) noch bei den midgut-Tumoren (57,1%) zeigte sich ein relevanter Unterschied hinsichtlich der Wachstumsgruppenverteilung. Bei Tumoren, die zu Metastasen geführt hatten, überwogen die schnellwachsenden Tumoren mit 80-83% der

Fälle. Der Anteil schnell wachsender Tumore lag bei ausschließlicher Lebermetastasierung, bei Metastasen in Leber und Lymphknoten oder aber bei Metastasen in Leber und sonstigen Lokalisationen bei 78,3 – 83,3%.

98,6% der Patienten der eigenen Studie wiesen einen klassischen endokrinen Tumor auf. Solche Tumoren wachsen in der Regel langsam. Lediglich 1,4% (1 Fall) wies einen entdifferenzierten Tumor auf. Dies war methodenbedingt, da in die Studie bevorzugt Patienten mit ersterem Tumor aufgenommen worden waren. Die Ursache lag darin, dass man nur bei den klassischen (nicht entdifferenzierten) Tumoren ein abwartendes Verhalten ohne Therapie verantworten konnte. Bei den klassischen endokrinen Tumoren handelt es sich aufgrund unserer Daten am häufigsten um schnell wachsende (79,4%) und seltener um langsam oder mittelschnell wachsende Tumoren. Der Patient mit dem entdifferenzierten NET zeigte ebenfalls ein sehr schnelles Tumorwachstum.

Es existieren nur sehr wenige Vergleichsstudien, die ebenfalls die Progression von Tumorerläsionen bei Patienten mit gut differenzierten, neuroendokrinen Tumoren untersucht haben. Zayene et al. (1997) berichteten über eine Lebermetastasenprogression bei 38 (70%) ihrer Patienten in einem Zeitraum von 13 Monaten, nachdem die Lebermetastase diagnostiziert worden war. Skinazi et al. (1996) beschrieben 22 Patienten, die histologisch bestätigte Lebermetastasen von neuroendokrinen Tumoren des Gastrointestinaltraktes aufwiesen. Bei 10 dieser Patienten zeigte sich nach einem medianen Follow up von 5,5 Monaten eine Progression der Metastase. Sutliff et al. (1997) untersuchten metastasierende Gastrinome und stellten bei 26% ihrer 19 Patienten keine Größenzunahme der Lebermetastasen über einen mittleren Follow up-Zeitraum von 29 Monaten fest. 32% der Patienten zeigten ein langsames Wachstum von 1-50% Volumenzunahme pro Monat über einen 19monatigen Beobachtungszeitraum, 42% hatten ein schnelles Wachstum von mehr als 50% Volumenzunahme über eine 11monatige Untersuchungsperiode.

6.6.2. Wachstumsgeschwindigkeit und Überlebenszeit

Die Zugehörigkeit zur Gruppe der schnell, mittelschnell oder langsam wachsenden Tumoren hatte in der eigenen Studie einen signifikanten Einfluss auf die Überlebenszeit nach der Diagnosestellung. Am niedrigsten lag die Überlebenszeit bei schnell wachsenden Tumorläsionen (61,0 Monate), gefolgt von den mittelschnell wachsenden (71,0 Monate). Am längsten überlebten jene Patienten, die langsam wachsende Tumoren (295,8 Monate) aufwiesen. In der univariaten Analyse wurde eine signifikante Hazard Ratio für 71 Patienten mit schnell und mittelschnell wachsenden Tumoren gefunden im Vergleich zu 13 Patienten mit langsam wachsendem Tumor.

Zu ähnlichen Ergebnissen kamen auch Zayene et al. (1997). 24 (63%) von 38 Patienten mit einer Progression der Lebermetastasen verstarben, aber nur drei (19%) von 16 Patienten ohne Lebermetastasenprogression. Nach der Diagnose der Lebermetastasenprogression lagen die Überlebensraten nach 12 Monaten bei 76%, nach 24 Monaten bei 56%, nach 36 Monaten bei 46% und nach 48 Monaten bei 29%.

Sutliff et al. (1997), die ebenfalls das Wachstumsverhalten der Lebermetastasen ihrer Patienten mit metastasierenden Gastrinomen untersuchten, stellten fest, dass 62% der Patienten mit schnellem Wachstum innerhalb des Beobachtungszeitraums verstarben. Hingegen starb kein einziger Patient aus der Gruppe ohne weiteres oder nur langsames Wachstum der Lebermetastasen. Auch die Ergebnisse von Sutliff et al. (1997) zeigten, dass bei Patienten mit schnellem Tumorwachstum der Metastase die schnelle Größenzunahme bereits im Rahmen der ersten Follow up-Untersuchung innerhalb des ersten Jahres klar nachgewiesen werden konnte. Damit handelte es sich bei diesem Parameter um einen wertvollen, prädiktiven Faktor für das Überleben der Patienten.

Madeira et al. (1998) berichteten über 82 Patienten mit neuroendokrinen Tumoren des duodenopankreatischen Traktes, von denen 28 (34%) innerhalb eines medianen Zeitraumes von 17 Monaten verstarben. Auch in ihrer Studie ging die Progression von Lebermetastasen signifikant mit einem ungünstigen Outcome im Rahmen einer univariaten Analyse einher.

6.7. KI67

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurde der KI67 bestimmt. Die Anzahl entsprechend positiver Zellen pro 10 HPF lag im Mittel bei 69,1 und sie unterschied sich nicht signifikant zwischen den Geschlechts- und Altersgruppen oder den drei Wachstumsgruppen oder der Zahl der Fernmetastasen. Allerdings zeigten forgut-Tumoren signifikant höhere KI67-Zahlen als midgut-Tumoren (80/10 HPF vs. 59,8/10 HPF). Patienten mit Karzinoidsyndrom wiesen den niedrigsten KI67 auf (23/10 HPF), Patienten mit funktionell nicht aktiven Tumoren den höchsten Wert (102,7/10 HPF). Patienten mit Gastrinomen wiesen einen mittleren KI67 von 4/10 HPF auf. Die Unterschiede waren signifikant. Die Tumorlokalisation zeigte signifikant unterschiedliche KI67-Werte. Am höchsten lagen sie bei Pankreas-NETs (81,3/10 HPF), während sie sich bei den übrigen Lokalisationen nur wenig unterschieden. Die Werte betrugen im Jejunum/Ileum 64,2/10 HPF, bei Tumoren mit unbekannter Lokalisation 67,5/10 HPF, bei Duodenum-NETs 53/10HPF (nur ein Patient vorhanden). Die Patienten mit Appendix- und mit Colon ascendens-NETs wiesen jeweils einen KI67-Wert von 0/10 HPF auf. Es konnte eine negative Korrelation zwischen dem KI67 und der verstrichenen Zeit nach der Tumordiagnose ermittelt werden ($r = -0,586$). Je niedriger der KI67 war, desto länger war die Überlebenszeit der Patienten. Patienten mit einem KI67 von 0-2/10 HPF wiesen eine mediane Überlebenszeit von 153,0 Monaten auf, Patienten mit Werten $\geq 3/10$ HPF zeigten eine Überlebensspanne von 118,3 Monaten. Die Unterschiede waren signifikant.

Demnach war der Proliferationsindex ein Parameter mit einer signifikanten Hazard Ratio. Dies zeigt, dass das Wachstumsverhalten der Tumorerläsionen sowie der Proliferationsindex eine hohe prognostische Aussagekraft bei Patienten mit gut differenzierten NETs des gastroenteropankreatischen Traktes darstellen. Patienten, die innerhalb von 12,5 Monaten nach Diagnosestellung keine Tumorprogression zeigten, repräsentierten demnach eine prognostisch günstigere Subgruppe.

Auch in zahlreichen weiteren Studien zeigte sich, dass der KI67 ein prädiktiver Parameter für die Malignität neuroendokriner Tumoren ist (Chaudhry et al. 1992, La Rosa et al. 1996, Pelosi et al. 1996, Rindi et al. 1999, Sokmensuer et al. 2001). Mittels KI67 kann man auf der Basis eines semiquantitativen Scoring-Systems auf einfache Weise

den zellulären Proliferationsindex bestimmten (Jorda et al. 2003). Daher fordern Chaudhry et al. (1992), den KI67 heranzuziehen, um das biologische Verhalten neuroendokriner Tumoren des Verdauungssystems zu beurteilen. In der Studie von Kawahara et al. (2002) korrelierten die KI67-Werte jedoch nicht mit dem malignen Verhalten. Nach Pelosi et al. (2004) ist bei NETs des Pankreas die KI67-Immunoreaktivität ein unabhängiger Prädiktor für die Malignität.

6.8. Fazit

Insgesamt zeigte sich in der vorliegenden Studie, dass sowohl das Wachstumsverhalten von Tumorläsionen als auch der KI67 geeignete Parameter darstellen, einen gastrointestinalen NETs zu beurteilen. Es gibt zahlreiche neuroendokrine Tumoren, die einen günstigen Verlauf aufweisen. Auch metastasierte Tumoren zeigen häufig, wenn sie gut differenziert sind und eine geringe Proliferationsaktivität aufweisen, ein langsames Wachstum. Das Ausmaß der Erkrankung kann die Überlebenszeit aber nicht unbedingt vorhersagen (Toth-Fejel et al. 2004). Bei der Beurteilung der Dignität oder Malignität von gastrointestinalen NETs sollten die Progression der Tumorläsionen und der Proliferationsindex als wichtige Parameter herangezogen werden, um die Prognose zu beurteilen. Zeigt sich ein spontaner Wachstumsstillstand, sind dann lediglich symptomorientierte Maßnahmen erforderlich. Bei langsamem Wachstum können bei histologisch gut differenzierten Tumoren Somatostatinanaloga oder α -Interferon zum Einsatz kommen (Sprenger et al. 1997). Sofern Metastasen die Lebensqualität nicht wesentlich beeinflussen und nicht an Größe zunehmen, sind interventionelle Maßnahmen nicht unbedingt erforderlich (Kettenbach et al. 2003).

7. Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurden 84 Patienten, davon 46 Männer (54,8%) und 38 Frauen (45,2%) mit gut differenzierten, metastasierten oder lokal fortgeschrittenen neuroendokrinen Tumoren des gastroenteropankreatischen Systems untersucht. Das Durchschnittsalter der Patienten zum Zeitpunkt der Primärtumordiagnose betrug 55,0 Jahre. Der Nachbeobachtungszeitraum umfasste im Mittel 854 Tage. Damit entsprechen die epidemiologischen Parameter der Studie jenen der Literatur.

In über der Hälfte der Patienten zeigten die Patienten einen funktionell nicht aktiven Tumor. Ein Karzinoidsyndrom war in weniger als der Hälfte der Fälle vorhanden. Die Tumorlokalisation war überwiegend im Pankreas (35 Fälle) und im Jejunum/Ileum (27 Fälle). Primärtumoren mit unbekannter Lokalisation wiesen 17 Patienten auf. Andere Lokalisationen waren selten betroffen. Alle Patienten, die ein Karzinoidsyndrom aufwiesen, zeigten definitionsgemäß Lebermetastasen. Patienten mit funktionell inaktiven Tumoren zeigten ebenfalls in den meisten Fällen Lebermetastasen (95,7%). Lymphknotenmetastasen waren deutlich häufiger beim Vorliegen eines Karzinoidsyndroms als bei funktionell inaktiven Tumoren nachweisbar. Auch Peritoneal-, Knochen- und Lungenmetastasen waren bei Patienten mit Karzinoidsyndrom deutlich häufiger anzutreffen. Zum Zeitpunkt des Beobachtungsendes waren 50 (59,5%) von 84 Patienten verstorben, 34 (40,5%) Patienten lebten noch. Tendenziell zeigten die verstorbenen Frauen eine deutlich längere Überlebenszeit nach Diagnosestellung, die etwa 25% über jener männlicher Patienten lag. Zwischen den Altersklassen zeigten sich keine signifikanten Unterschiede bei den medianen Überlebenszeiten. Auch Patienten mit Karzinoidsyndrom bzw. mit funktionell inaktiven Tumoren unterschieden sich nicht signifikant bezüglich der Überlebenszeiten. Die Tumorlokalisation hatte ebenfalls keinen signifikanten Einfluss auf die mediane Überlebenszeit und auch die Zahl der Fernmetastasen beeinflusste diese Überlebenszeit nach Diagnosestellung nicht signifikant.

Ein wesentlicher Zielparameter dieser Studie war der Versuch, eine Methode zu entwickeln, das Wachstum von NETs des Gastrointestinaltraktes beschreiben zu können. Zu diesem Zweck wurde die für den Krankheitsverlauf am meisten repräsentative Tumorklassifikation nach den WHO-Kriterien klassifiziert, um Grenzen festzulegen, ab

welcher Größe die Prognose gut oder schlecht sei. Diesen Kriterien zufolge waren 81% der Referenzläsionen der Patienten schnell wachsend, 15,4% langsam und 3,6% mittelschnell wachsend. Der Anteil langsam wachsender Tumoren nahm bei den Gastrinomen den höchsten Prozentsatz ein und bei den funktionell inaktiven Tumoren den niedrigsten Prozentanteil. Schnell wachsende Tumoren waren mit einer Ausnahme, nämlich dem Einzelfall eines VIPoms, mit dem höchsten Anteil bei Patienten mit Karzinoidsyndrom vertreten. Der niedrigste Prozentanteil betraf hierbei die Gastrinompatienten. Die Zugehörigkeit zur Gruppe der schnell, mittelschnell oder langsam wachsenden Tumorkläsionen hatte einen signifikanten Einfluss auf die Überlebenszeit nach Diagnosestellung. Am niedrigsten lag sie bei den schnell wachsenden Tumoren (61 Monate), gefolgt von den mittelschnell wachsenden Tumorkläsionen (71 Monate). Am längsten überlebten Patienten mit langsam wachsenden (295,8 Monate).

In der Studie wurde auch der Proliferationsmarker KI67 bestimmt. Die Anzahl KI67-positiver Zellen pro 10 HPF lag im Mittel bei 69,1 und unterschied sich nicht signifikant zwischen Geschlechts- und Altersgruppen oder den drei Wachstumsgruppen bzw. der Zahl der Fernmetastasen. Patienten mit Karzinoidsyndrom wiesen den niedrigsten KI67 auf, Patienten mit funktionell nicht aktiven Tumoren den höchsten KI67. Die Tumorklokalisation zeigte signifikant unterschiedliche KI67-Werte, wobei die Werte bei Pankreas-NETs am höchsten und bei den übrigen Lokalisationen nur wenig unterschiedlich ausfielen.

Insgesamt zeigte die vorliegende Studie, dass das Wachstumsverhalten der Tumorkläsionen sowie der Proliferationsindex eine hohe prognostische Aussagekraft bei Patienten mit gut differenzierten NETs des gastroenteropankreatischen Systems darstellten. Patienten, die innerhalb 12,5 Monaten nach Primärdiagnosestellung keine TumorkprogreSSION zeigten, repräsentierten demnach eine prognostisch günstige Subgruppe. Sowohl das Wachstumsverhalten als auch der Proliferationsmarker KI67 stellen geeignete Parameter dar, die Malignität eines gastrointestinalen NETs zu beurteilen.

8. Literaturverzeichnis

1. Agranovich AL, Anderson GH, Manji M, Acker BD, MacDonald WC, Threlfall WJ (1991): Carcinoid tumour of the gastrointestinal tract: prognostic factors and disease outcome. *J Surg Oncol* 47: 45-52
2. Ahlman H, Nilsson O (2001): The gut as the largest endocrine organ in the body. *Ann Oncol* 12 (Suppl.2): 63-68
3. Ahlmann H, Nilsson O, Olausson M (2004): Interventional treatment of the carcinoid syndrome. *Neuroendocrinology* 80 (Suppl.): 67-73
4. Ahnert-Hilger G, Schmitt L, Grube K, Mönch E, Kvols L, Riecken EO, Lee I, Wiedemann B (1993): Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours contain a common set of synaptic vesicle proteins and aminoacid neurotransmitters. *Eur J Cancer* 14: 1982-1984
5. Arnold R (1997): Das Carcinoid - eine in Frage gestellte Entität. *Chirurg* 68: 132-135
6. Arnold R, Frank M (1996): Gastrointestinal endocrine tumours: medical management. *Bailliere Clin Gastroenterol* 10: 737-759
7. Arnold R, Badihian T, Krusche S, Brabant G (2004): Neuroendokrine Tumoren. Klinik, biochemische Diagnostik und natürlicher Verlauf. *Onkologe* 10: 560-569
8. Arnold R, Rinke A, Klose KJ, Müller HH, Wied M, Zamzow K, Schmidt C, Schade-Brittinger C, Barth P, Moll R, Koller M, Unterhalt M, Hiddemann W, Schmidt-Lauber M, Pavel M, Arnold CN (2005): Octreotide versus octreotide plus interferon-alpha in endocrine gastroenteropancreatic tumors: a randomized trial. *Clin Gastroenterol Hepatol* 3: 761-771
9. Askanazy M (1923): Zur Pathogenese der Magenkarzinoide und über ihren gelegentlichen Ursprung aus angeborenen epithelialen Keimen der Magenwand. *Dtsch Med Wochenschr* 49: 49-53
10. Ballatyne GH, Savoca PE, Flannery JT, Ahlman MH, Modlin IM (1992): Incidence and mortality of carcinoids of the colon. *Cancer* 69: 2400-2405
11. Bartsch DK, Fendrich V, Langer P, Kann PH, Rothmund M (2005): Outcome of duodenopancreatic resections in patients with multiple endocrine neoplasia type 1. *Ann Surg* 242: 757-764
12. Bektas H, Länger F, Piso P, Werner U, Musholt TJ, Lehner F, Becker T, Klempnauer J (2002): Neuroendokrine Tumore des Magens. *Chirurg* 73: 331-335

13. Berge T, Linell F (1976): Carcinoid tumours. Frequency in a defined population during a 12-year period. *Acta Pathol Microbiol Scand (A)* 84: 322-330
14. Berger AC, Gibril F, Venezon DJ, Doppman JL, Norton JA, Barlett DL, Libutti SK, Jensen RT, Alexander HR (2001): Prognostic value of initial fasting serum gastrin levels in patients with Zollinger-Ellison syndrom. *J Clin Oncol* 19: 3051-3057
15. Bishop AE, Polak JM, Facer P, Ferri GL, Marangos PJ, Pearse AGE (1982): Neuron specific enolase: a common marker for the endocrine cells and innervation of the gut and pancreas. *Gastroenterology* 83: 902-915
16. Bordi C, Azzoni C, D'Adda T, Caruana P, Carlinfante G (1997): Neuroendokrine Tumoren des Magens. *Pathologie* 18: 313-321
17. Broughan TA, Leslie JD, Soto JM, Hermann RE (1986): Pancreatic islet cell tumors. *Surgery* 99: 671-678
18. Brüwer M, Pahlov-Nejad T, Herbst H, Senninger N, Schürmann G (2003): Neuroendokrine Tumoren des gastroenteropankreatischen Systems – Reevaluierung nach der Capella Klassifikation. *Zbl Chir* 128: 656-662
19. Burke M, Shepard N, Mann CV (1987): Carcinoid tumor of the rectum and anus. *Br J Surg* 74: 358-361
20. Burke AP, Sobin LH, Federspiel BH, Shekitka KM, Helwig EB (1990): Carcinoid tumors of the duodenum: a clinicopathological study of 99 cases. *Arch Pathol Lab Med* 114: 700-704
21. Burke AP, Thomas RM, Elsayed AM, Sobin LH (1997): Carcinoid of the jejunum and ileum: an immunohistochemical and clinicopathological study of 167 cases. *Cancer* 79: 1086-1093
22. Cadiot G, Vuagnat A, Doukhan I, Murat A, Bonnaud G, Delemer B, Thieffin G, Beckers A, Veyrac M, Proye CH, Rusziewski PH, Mignon M (1999): Prognostic factors in patients with Zollinger-Ellison syndrom and multiple endocrine neoplasia type 1. *Gastroenterology* 116: 286-293
23. Capella C, Heitz PU, Höfler H, Solcia E, Klöppel G (1994): Revised classification of neuroendocrine tumors of the lung, pancreas, gut. *Digestion* 5: 11-23
24. Capella C, Heitz PU, Höfler H, Solcia E, Klöppel G (1995): Revised classification of neuroendocrine tumors of the lung, pancreas and gut. *Virchows Arch* 425: 527-560
25. Capella C, Heitz PU, Höfler H, Solcia E, Klöppel G (1995): Revised classification of neuroendocrine tumours of the lung, pancreas and gut. *Virchows Arch* 425: 547-560

26. Chaudhry A, Öberg K, Wilander E (1992): A study of biological behavior based on the expression of a proliferating antigen in neuroendocrine tumors of the digestive system. *Tumor Biol* 13: 27-35
27. Chu QD, Hill HC, Douglass HO, Driscoll D, Smith JL, Nava HR, Gibbs JF (2002): Predictive factors associated with long-term survival in patients with neuroendocrine tumors of the pancreas. *Ann Surg Oncol* 9: 855-862
28. Creutzfeldt W (1994): Historical background and natural history of carcinoids. *Digestion* 55 (Suppl 3): 3-10
29. Creutzfeldt W (1996): Carcinoid tumors: development of our knowledge. *World J Surg* 20: 126-129
30. Crocietti E, Buiatti E, Amorosi A (1997): Epidemiology of carcinoid tumours in central Italy. *Eur J Epidemiol* 13: 357-359
31. Delcore R, Cheung LY, Friesen SR (1988): Outcome of lymphnode involvement in patients with Zollinger-Ellison-Syndrome. *Ann Surg* 208: 291-298
32. Delle-Fave G, Capurso G, Annibale B (2004): Gastric neuroendocrine tumors. *Neuroendocrinology* 80 (Suppl. 1): 16-19
33. De Manzoni G, Verlato G, Tomezzoli A, Guglielmi A, Pelosi G, Ricci F, Di Leo A, Cordiano C (1998): Study on Ki-67 immunoreactivity as a prognostic indicator in patients with advanced gastric cancer. *Jpn J Clin Oncol* 28 : 534-537
34. Donow C, Baisch H, Heitz PU, Klöppel G (1991): Nuclear DNA content in 27 pancreatic endocrine tumours: correlation with malignancy, survival and expression of glycoprotein alpha chain. *Virchows Arch* 419: 463-468
35. Eriksson B, Öberg K (2000): Neuroendocrine tumours of the pancreas. *Br J Surg* 87: 129-131
36. Erickson JD, Schäfer MK, Bonner TI, Eiden LE, Weihe E (1996) : Distinct pharmacological properties and distribution in neurons and endocrine cells of two isoforms of the human vesicular monoamine transporter. *Proc Natl Sci USA* 93: 5166-5171
37. Federspiel BH, Burke AP, Sobin LH, Shekitka KM (1990): Rectal and chronic carcinoids. A clinicopathologic study of 84 cases. *Cancer* 65: 135-140
38. Feyrter F (1951): Über das Helle-Zellen-System des Menschen. *Z Mikrosk Anat Forsch* 57: 342-344
39. Fitzgerald SD, Meagher AP, Monitz-Pereira P, Farrow GM, Witzig TE, Wolff BG (1996): Carcinoid tumor of the rectum : DNA ploidy is not a prognostic factor. *Dis Colon Rectum* 39: 643-648

40. Fontaine J, Le Dourain NM (1974): Analysis of endoderm formation in avian blastoderm by the use of quail-chick chimaeras: the problem of neuroectodermal origin of the cells of the APUD series. *J Embryol Exp Morph* 3: 589-598
41. Gaffey MJ, Mills SE, Lack EE (1990) : Neuroendocrine carcinoma of the colon and rectum. A clinicopathologic, ultrastructural and immunohistochemical study of 24 cases. *Am J Surg Pathol* 14: 1010-1023
42. Godwin JD (1975): Carcinoid tumors. An analysis of 2837 cases. *Cancer* 36: 560-569
43. Greenberg RS, Baumgarten DA, Clark WS (1987): Prognostic factors for gastrointestinal and bronchopulmonary carcinoid tumors. *Cancer* 60: 2476-2483
44. Grimelius L (1968): A silver nitrate stain for α_2 cells in human pancreatic islets. *Acta Soc Med Upsala* 73: 243-270
45. Heah SM, Eu KW, Ooi BS, Ho YH, Seow-Choen F (2001): Tumor size is irrelevant in predicting malignant potential of carcinoid tumors of the rectum. *Tech Coloproctol* 5: 73-77
46. Heitz PU, Kasper M, Klöppel G, Polak JM, Vaitukaitis JL (1983): Glycoprotein-hormone alpha-chain production by pancreatic endocrine tumors: a specific marker for malignancy. *Cancer* 51: 277-282
47. Helpap B, Köllermann J (2001): Immunohistochemical analysis of the proliferative activity of neuroendocrine tumors from various organs. Are there indications for a neuroendocrine tumor-carcinoma sequence? *Virchow Arch* 438: 86-91
48. Hemminki K, Li X (2001): Incidence trends and risk factors of carcinoid tumors: a nationwide epidemiologic study from Sweden. *Cancer* 92: 2204-2210
49. Höffler H, Ruhri C, Pütz B, Wirnsberger G, Hauser H (1988): Oncogene expression in endocrine pancreatic tumors. *Virchows Arch (B)* 55: 355-361
50. Janson ET, Holmberg L, Stridsberg M, Eriksson B, Theodorsson E, Wilander E, Öberg K (1997): Carcinoid tumors: analysis of prognostic factors and survival in 301 patients from a referral center. *Ann Oncol* 8: 685-690
51. Jensen RT (1998) : Management of the Zollinger-Ellison-Syndrom in patients with multiple endocrine neoplasia typ 1. *J Int Med* 243: 477-488
52. Jetmore AB, Ray JE, Gathright JBJ, McMullen KM, Hicks TC, Timmcke AE (1992): Rectal carcinoids : the most frequent carcinoid tumor. *Dis Colon Rectum* 35: 717-725

53. Johnson LA, Lavin P, Moertel CG, Weiland L, Dayal Y (1983): Carcinoids: the association of histologic growth pattern and survival. *Cancer* 51: 882-889
54. Jorda M, Ghorab Z, Fernandez G, Nassiri M, Hanly A, Nadji M (2003): Low nuclear proliferative activity is associated with nonmetastatic islet cell tumors. *Arch Pathol Lab Med* 127: 196-199
55. Kaltsas GA, Besser GM, Grossman AB (2004): The diagnosis and medical management of advanced neuroendocrine tumors. *Endocrine Rev* 25: 458-511
56. Karatzas G, Kouskos E, Kouraklis G, Mantas D, Papachristodoulou A (2004): Gastrointestinal carcinoid tumors: 10-year experience of a general surgical department. *Int Surg* 89: 21-26
57. Kawahara M, Kammori H, Kanauchi H, Noguchi C, Kuramoto S, Kaminishi M, Endo H, Takubo K (2002): Immunohistochemical prognostic indicators of gastrointestinal carcinoid tumors. *Eur J Surg Oncol* 28: 140-146
58. Kettenbach J, Müller SL, Schindl M (2003): Interventionelle Therapie von neuroendokrinen Tumoren des gastrointestinalen Traktes. *Wien Klin Wochenschr* 115 (Suppl.2): 56-64
59. Kienast O, Kainberger F, Kurtaran A (2003): Nuklearmedizinische Diagnostik und Therapie endokriner Erkrankungen: neue Trends. *Wien Klin Wochenschr* 115 (Suppl.2): 2-5
60. Kirshbom PM, Kherani AR, Onaitis MW, Feldman JM, Tyler DS (1998): Carcinoids of unknown origin: comparative analysis with foregut, midgut and hindgut carcinoids. *Surgery* 124: 1063-1070
61. Krenning EP, Valkema R, Kwekkeboom DJ, de Herder WW, van Eijck SHJ, de Jong M, Pauwels S, Reubi JC (2005): Molecular imaging as in vivo molecular pathology for gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: implications for follow-up after therapy. *J Nucl Med* 46 (Suppl.): 76-82
62. Klöppel G (2003): Neuroendokrine Tumoren des Gastrointestinaltraktes. *Pathologe* 24: 287-296
63. Klöppel G, Heitz PU (1981): Die disseminierten (diffusen) endokrinen Zellen. In: Doerr W, Seifert G (Hrsg.): *Spezielle pathologische Anatomie*. Springer Verlag, Berlin, Bd.14, 1079-1135
64. Klöppel G, Heitz PU, Capella C, Solcia E (1996): Pathology and nomenclature of human gastrointestinal neuroendocrine (carcinoid) tumors and related lesions. *World J Surg* 20: 132-141

65. Klöppel G, Anlauf M, Lüttges J (2004): Klassifikation und Pathologie der neuroendokrinen Tumoren des Magen-Darm-Traktes und Pankreas. *Onkologie* 10: 570-579
66. Kölby L, Wängberg B, Ahlmann H (1998): Gastric carcinoid with histamine production, histamin transporter and expression of somatostatin receptors. *Digestion* 59: 160-166
67. Koura AN, Giacco GG, Curley SA, Skibber JM, Feig BW, Ellis LM (1997): Carcinoid tumors of the rectum: effect of size, histopathology and surgical treatment on metastasis free survival. *Cancer* 79: 1294-1298
68. Kulke MH (2003): Neuroendocrine tumours: clinical presentation and management of localized disease. *Cancer Treat Rev* 29: 363-370
69. Läufler JM, Zhang T, Modlin IM (1999): Review article: current status of gastrointestinal carcinoids. *Aliment Pharmacol Ther* 13: 271-287
70. La Rosa S, Sessa F, Capella C, Riva C, Leone BE, Klersy C, Rindi G, Solcia E (1996): Prognostic criteria in nonfunctioning pancreatic endocrine tumors. *Virchows Arch* 429: 323-333
71. Levi F, Te VC, Randimbison L, Rindi G, La Vecchia C (2000): Epidemiology of carcinoid neoplasms in Vaud, Switzerland, 1974-1997. *Br J Cancer* 83: 952-955
72. Lloyd RV, Mervak T, Schmidt K, Warner WBS (1984): Immunohistochemical detection of chromogranin and neuron-specific enolase in pancreatic endocrine neoplasms. *Am J Pathol* 142: 907-915
73. Lo CY, van Heerden JA, Thompson G (1996): Islet cell carcinoma of the pancreas. *World J Surg* 20: 878-884
74. Lubarsch O (1888): Über den primären Krebs des Ileum nebst Bemerkungen über das gleichzeitige Vorkommen von Krebs und Tuberkulose. *Virchows Arch* 3: 280-317
75. Madeira I, Terries B, Voss M, Danys A, Sauvanet A, Flejou JF, Vilgrain V, Belghiti J, Bernades P, Ruszniewski P (1998): Prognostic factors in patients with endocrine tumours of the duodenopancreatic area. *Gut* 43: 422-427
76. Marc D (1993): Biology and management of the midgut carcinoid. *Am J Surg* 165: 288-297
77. Marshall JB, Bodnarchuk G (1993): Carcinoid tumors of the gut. Our experience over three decades and review of the literature. *J Clin Gastroenterol* 16: 123-129
78. Masson P (1928): Carcinoid tumors (argentaffin tumors) and nerve hyperplasia of the appendicular mucosa. *Am J Pathol* 4: 181-211

79. McDermott EWM, Guduric B, Brennan MF (1994): Prognostic variables in patients with gastrointestinal carcinoid tumours. *Br J Surg* 81: 1007-1009
80. Memon MA, Nelson H (1997): Gastrointestinal carcinoid tumors: current management strategies. *Dis Colon Rectum* 40: 1101-1118
81. Metz DC, Kuchino M, Fraker DL, Venzon DJ, Jaffe G, Jensen RT, Stetler-Stevenson M (1993): Flow cytometry and Zollinger-Ellison syndrome: relationship to clinical course. *Gastroenterology* 105: 799-813
82. Mignon M (2000): Natural history of neuroendocrine enteropancreatic tumors. *Digestion* 62 (Suppl.1): 51-58
83. Mignon M, Cadiot G (1999): Natural history of gastrinomas: lessons from the past. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 31 (Suppl.2): 98-103
84. Modlin IM, Sandor A (1997): An analysis of 8305 carcinoid tumors. *Cancer* 79: 813-829
85. Modlin IM, Lye KD, Kidd M (2002): A 5-decade analysis of 13,715 carcinoid tumors. *Cancer* 97: 934-959
86. Modlin IM, Lye KD, Lalli S, Campana D, Tomassetti V, Corinaldesi R (2003): Epidemiology, clinical features and diagnosis of gastroenteropancreatic endocrine tumours. *Ann Oncol* 12 (Suppl. 2): 95-99
87. Modlin IM, Lye KD, Kidd M (2003): A 5-decade analysis of 13,175 carcinoid tumors. *Cancer* 97: 934-959
88. Moertel CG, Weiland LH, Nagorney DM, Dockerty MB (1987): Carcinoid tumor of the appendix: treatment and prognosis. *N Engl J Med* 317: 1699-1701
89. Naunheim KS, Zeitel J, Kaplan EL (1983): Rectal carcinoid tumors – treatment and prognosis. *Surgery* 94: 670-676
90. Newton JN, Swerdlow AJ, dos Santos Silva IM, Vessey MP, Grahame-Smith DG, Primatesta P, Reynolds DJM (1994): The epidemiology of carcinoid tumours in England and Scotland. *Br J Cancer* 70: 939-942
91. Oberndorfer S (1907): Karzinoide Tumoren des Dünndarms. *Frankf Z Pathol* 1: 426-430
92. Öberg K, Astrup L, Eriksson B, Falkmer SE, Faklmer UG, Gustafsen J, Haglund C, Knigge U, Vatn MH, Välimäki M (2004): Guidelines for the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours (including bronchopulmonary and thymic neoplasms). *Acta Oncol* 43: 626-636

93. Pape UF, Böhmig M, Berndt U, Tiling N, Wiedenmann B, Plöckinger U (2004): Survival and clinical outcome of patients with neuroendocrine tumors of the gastroenteropancreatic tract in a german referral center. *Ann N Y Acad Sci* 1014: 222-233
94. Pearse AGE (1969): The cytochemistry and ultrastructure of polypeptide hormone producing cells of the APUD series and the embryologic, physiologic and pathologic implications of the concept. *J Histochem Cytochem* 17: 203-205
95. Pearse AGE (1974): The APUD cell concept and it's implications in pathology. *Pathol Ann* 9: 27-41
96. Pelosi G, Zamboni G, Doglioni C, Rodella S, Bresaola E, Iacono C, Serio G, Iannuci A, Scarpa A (1992): Immunodetection of proliferating cell nuclear antigen assesses the growth fraction and predicts malignancy in endocrine tumors of the pancreas. *Am J Surg Pathol* 16: 1215-1225
97. Pelosi G, Bresaola E, Bogina G, Pasini F, Rodella S, Castelli P, Iacono C, Serio G, Zamboni G (1996): Endocrine tumors of the pancreas: Ki67 immunoreactivity on paraffin sections is an independent predictor for malignancy: a comparative study with proliferating-cell nuclear antigen and progesterone receptor protein immunostaining, mitotic index and other clinicopathologic variables. *Hum Pathol* 27: 1124-1134
98. Plöckinger U, Wiedenmann B (2004): Diagnostische Algorithmen bei neuroendokrinen Tumoren des gastroenteropankreatischen Systems. *Onkologe* 10: 634-638
99. Polak JM (1993): Diagnostic histopathology of neuroendocrine tumours. Churchill Livingstone, Edinburgh
100. Quaedvlieg PF, Visser O, Lamers CB, Janssen-Heijen ML, Taal BG (2001): Epidemiology and survival in patients with carcinoid disease in the Netherlands. An epidemiological study with 2391 patients. *Ann Oncol* 12: 1295-1300
101. Rappel S, Altendorf-Hofmann A, Stolte M (1995): Prognosis of gastric carcinoid tumours. *Digestion* 56: 455-462
102. Reubi JC (2004): Somatostatin and other peptide receptors as tool for tumor diagnosis and treatment. *Neuroendocrinology* 80 (Suppl.1): 51-56
103. Rindi G, Luinetti O, Cornaggia M, Capella C, Solcia E (1993): Three subtypes of gastric argyrophil carcinoid and the gastric neuroendocrine carcinoma: a clinicopathologic study. *Gastroenterology* 104: 994-1006
104. Rindi G, Bordi C, Rappel S, La Rosa S, Stolte M, Solcia E (1996): Gastric carcinoids and neuroendocrine carcinomas: pathogenesis, pathology and behaviour. Clinicopathologic analysis of 205 cases. *World J Surg* 20: 158-172

105. Rindi G, Capella C, Solcia E (1998): Cell biology, clinicopathological profile, and classification of gastro-enteropancreatic endocrine tumors. *J Mol Med* 76: 413-420
106. Rindi G, Azzoni C, La Rosa S, Klersy C, Paolotti D, Rappel S, Stolte M, Capella C, Bordi C, Solcia E (1999): ECL cell tumor and poorly differentiated endocrine carcinoma of the stomach: prognostic evaluation by pathological analysis. *Gastroenterology* 116: 532-542
107. Roggo A, Wood WC, Ottinger LW (1993): Carcinoid tumors of the appendix. *Ann Surg* 217: 385-390
108. Rosenberg JM, Welch JP (1985): Carcinoid tumors of the colon. A study of 72 patients. *Am J Surg* 149: 775-779
109. Rüschoff J, Willemer S, Brunzel M, Trautmann ME, Frank M, Arnold R, Klöppel G (1993): Nucleolar organizer regions and glycoprotein-hormone alpha-chain reaction as markers of malignancy in endocrine tumors of the pancreas. *Histopathology* 22: 51-57
110. Saclarides TJ, Szeluga D, Steren ED (1994): Neuroendocrine carcinomas of the colon and rectum. Results of a ten-year experience. *Dis Colon Rectum* 37: 635-642
111. Sandor A, Modlin IM (1998): A retrospective analysis of 1570 appendical carcinoids. *Am J Gastroenterol* 93: 422-428
112. Scherübl H, Faiss S, Schulz G (1996): Neuroendocrine tumors of the gastroenteropancreatic system. *Onkologie* 19: 119-124 and 214-219
113. Scherübl H, Faiss S, Zeitz M (2003): Neuroendokrine Tumoren des Gastrointestinaltraktes: Diagnostik und Therapie. *Dtsch Med Wochenschr* 128 (Suppl.): 81-83
114. Schindl M, Niederle B, Häfner M, Teleky B, Längle F, Kaserer K, Schöfl R (1998): Stage-dependent therapy of rectal carcinoid tumors. *World J Surg* 22: 628-634
115. Schindl M, Kaczirek K, Passler C, Kaserer K, Prager G, Scheuba C, Raderer M, Niederle B (2002): Treatment of small intestinal neuroendocrine tumors: is an extended multimodal approach justified? *World J Surg* 26: 976-984
116. Schmidbauer S, Ladurner R, Juckstock H, Trupka WA, Mussack T, Hallfeldt KK (2001): Surgical and adjuvant therapy of neuroendocrine tumors of the gastrointestinal tract and their metastases. A retrospective analysis of personal patient group. *Chirurg* 72: 945-952
117. Shebani KO, Souba WW, Finkelstein DM (1999): Prognosis and survival in patients with gastrointestinal tract carcinoid tumors. *Ann Surg* 229: 815-823

118. Sjöblom SM (1988): Clinical presentation and prognosis of gastrointestinal carcinoid tumors. *Scand J Gastroenterol* 23: 779-787
119. Skinazi F, Zins M, Menu Y, Bernades P, Ruszniewski P (1996): Liver metastases of digestive endocrine tumours: natural history and response to medical treatment. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 8: 673-678
120. Söreide AJ, van Heerden JA, Thompson GB, Schleck C, Ilstrup DM, Churchward M (2000): Gastrointestinal carcinoid tumors: long-term prognosis for surgically treated patients. *World J Surg* 24: 1431-1436
121. Sokmensuer C, Gedikoglu G, Uzunalimoglu B (2001): Importance of proliferation markers in gastrointestinal carcinoid tumors: a clinicopathologic study. *Hepato-gastroenterology* 48: 710-723
122. Solcia E, Klöppel G, Sobin LH (2000): Histological typing of endocrine tumours. 2nd Edition, WHO International Histological Classification of Tumours. Springer Verlag, Berlin
123. Solorzano C, Lee JE, Pisters PWT, Vauthey N, Ayers D, Jean ME, Gagel RF, Ajani JA, Wolff RA, Evans DB (2001): Nonfunctioning islet cell carcinoma of the pancreas: sur-vival results in a contemporary series of 163 patients. *Surgery* 130: 1788-1085
124. Spread C, Berkel H, Jewell L, Jenkins H, Yakimets W (1994): Colon carcinoid tumors: a population-based study. *Dis Colon Rectum* 37: 482-491
125. Sprenger A, Frank M, Wied M, Arnold R (1997): Therapie neuroendokriner Tumoren des Gastrointestinaltrakts. *Chir Gastroenterol* 13: 308-312
126. Stabile BE, Passaro E (1984): Benign and malignant gastrinoma. *Am J Surg* 149: 144-149
127. Stabile BE, Passaro E (1985): Benign and malignant gastrinoma. *Am J Surg* 49: 144-150
128. Stinner B, Kisker O, Zielke A, Rothmund M (1996): Surgical management for carcinoid tumors of small bowel, appendix, colon and rectum. *World J Surg* 20: 183-188
129. Strodel WE, Talpos G, Eckhauser F, Thompson N (1983) : Surgical therapy for small-bowel carcinoid tumors. *Arch Surg* 118: 391-397
130. Sutliff VE, Doppman JL, Gibril F (1997): Growth of newly diagnosed, untreated metastatic gastrinomas and predictors of growth patterns. *J Clin Oncol* 15: 2420-2431

131. Syversen U, Ramstad H, Gamme K, Ovigstad S, Falkmer S, Waldum HL (2004): Clinical significance of elevated serum chromogranin A levels. *Scand J Gastroenterol* 39: 969-973
132. Taal BG, Visser O (2004): Epidemiology of neuroendocrine tumours. *Neuroendocrinology* 80 (Suppl. 1): 3-7
133. Telekey B, Herbst F, Langle F, Neuhold N, Niederle B (1992): The prognosis of rectal carcinoid tumours. *Int J Colorectal Dis* 7: 11-14
134. Thompson NW, Vinik AI, Eckhauser FE, Strodel WE (1985): Extrapaneatic gastrinomas. *Surgery* 98:1113-1120
135. Toth-Fejel SE, Pommier RF (2004): Relationships among delay of diagnosis, extent of disease, and survival in patients with abdominal carcinoid tumors. *Am J Surg* 187: 757-759
136. Tsioulis G, Mutto T, Kubota Y (1991): DNA ploidy pattern in rectal carcinoid tumors. *Dis Colon Rectum* 34: 31-36
137. Tumorzentrum München (1998): Neuroendokrine Tumoren des Gastrointestinaltraktes. www.krebsinfo.de/ki/empfehlung/gastro/S219.html, Datum: 09.10.2003
138. van Gompel JJ, Sippel RS, Warner TF, Chen H (2004): Gastrointestinal carcinoid tumors: factors that predict outcome. *World J Surg* 28: 387-392
139. Viale G, Doglioni C, Gambacorta M, Zamboni G, Coggi G, Bordi C (1992): Progesterone receptors immunoreactivity in pancreatic endocrine tumors. *Cancer* 70: 2268-2277
140. Weber HC, Venzon DJ, Lin JT (1995): Determinants of metastatic rate and survival in patients with Zollinger-Ellison syndrome: a prospective long-term study. *Gastroenterology* 108: 1637-1649
141. Westergaard T, Frisch M, Melbye M (1995): Carcinoid tumors in Denmark 1978-1989 and the risk of subsequent cancers. *Cancer* 76: 106-109
142. White TJ, Edney JA, Thompson JS, Karrer FW, Moor BJ (1994): Is there a prognostic difference between functional and nonfunctional islet cell tumors? *Am J Surg* 168: 627-630
143. Wiedenmann B, Franke WW, Kuhn C, Moll R, Gould VE (1986): Synaptophysin: a marker for neuroendocrine cells and neoplasms. *Proc Natl Acad Sci USA* 83: 3500-3504

144. Wiedenmann B, Jensen RT, Mignon M (1998): Preoperative diagnosis and surgical management of neuroendocrine gastroenterohepatic tumors: general recommendations by a consensus workshop. *World J Surg* 22: 309-312
145. Williams ED, Sandler (1963): The classification of carcinoid tumours. *Lancet* I: 238-239
146. Yantiss RK, Odze RD, Farraye FA, Rosenberg AE (2003): Solitary versus multiple carcinoid tumors of the ileum. *Am J Surg Pathol* 27: 811-817
147. Yu F, Venzon DJ, Serrano J (1999): Prospective study of the clinical course, prognostic factors and survival in patients with longstanding Zollinger-Ellison syndrome. *J Clin Oncol* 17: 615-630
148. Zayene A, Bonnaud G, Vuagnat A, Cadiot G, Mignon M (1997): Survival factors in patients with endocrine liver metastases. *Gut* 41: A184

Meine akademischen Lehrer waren die Damen und Herren Professoren und Dozenten in Marburg:

Arnold, Aumüller, Barth, Basler, Baum, Becker, Christiansen, Daut, Eilers, Feuser, Ganz, Gemsa, Geuss, Goerke, Gotzen, Griss, Gudermann, Happle, Hesse, Hofmann, Jungclas, Kern, Klenk, Klose, Koolmann, Krause, Krieg, Kroll, Lammel, Lang, Lührmann, Maisch, Moll, Mueller, Mutters, Oertel, Remschmidt, Renz, Rothmund, Schäfer, Schmidt, Schüffel, Seyberth, Suske, Vogelmeier, Vohland, Voigt, Wagner, Weihe, Westermann, Wulf.

In Kassel:

Faß, Tryba.

In Zürich:

Himmelmann, Schaffner.

Danksagung

Allen, die mich bei der Erstellung dieser Arbeit unterstützt haben, möchte ich an dieser Stelle ganz herzlich danken.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. R. Arnold für die Themenstellung, seinem Interesse und seiner unermüdlichen Betreuung und Unterstützung.

Frau Dr. A. Rinke danke ich für die unentwegte Begleitung bei der Durchführung der Arbeit.

Herrn PD. Dr. H. Müller vom Institut für medizinische Biometrie bin ich sehr für die methodische Beratung und die Durchführung der statistischen Analysen verbunden.

Herrn Prof. Dr. P. Barth vom Institut für Pathologie danke ich für die enge Kooperation und zur Verfügungsstellung der histologischen Daten.

Meiner Mutter und meinem Bruder danke ich für die immerwährende bedingungslose Unterstützung während der Dissertation.